

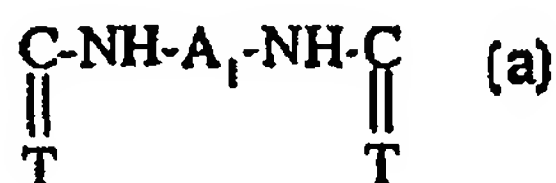
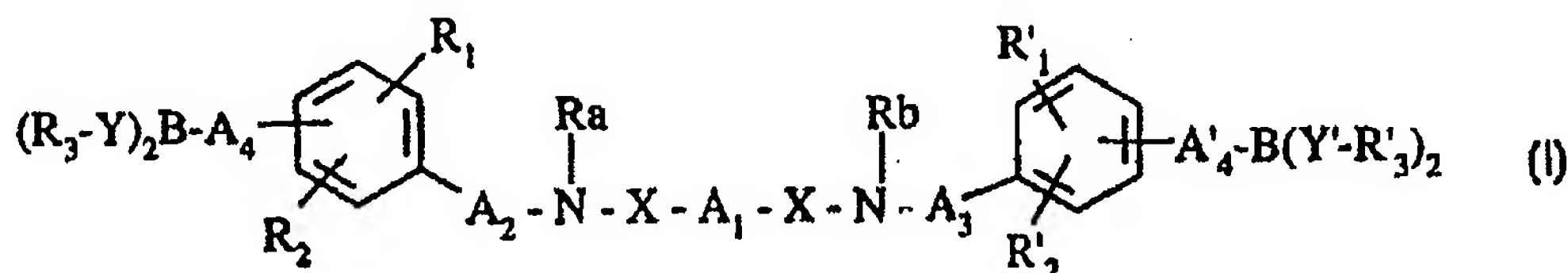


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07F 5/02, A61K 31/69 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 98/31688 (43) Date de publication internationale: 23 juillet 1998 (23.07.98) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00089 (22) Date de dépôt international: 19 janvier 1998 (19.01.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/00525 20 janvier 1997 (20.01.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ADIR ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CORDI, Alex [BE/FR]; 8 bis, rue Ledru-Rollin, F-92150 Suresnes (FR). DESOS, Patrice [FR/FR]; 23, avenue Gallieni, F-92400 Courbevoie (FR). ATASSI, Ghanem [BE/FR]; 4, rue Joséphine, F-92210 Saint-Cloud (FR). PIERRE, Alain [FR/FR]; 9, chemin des Bois, F-78580 Les Alluets le Roi (FR). (74) Mandataire: ADIR ET COMPAGNIE; 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). | | (81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, HU, JP, NO, NZ, PL, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>requies.</i> |

(54) Title: NOVEL BORONIC ACID DERIVATIVES INHIBITORS OF ANGIOGENESIS

(54) Titre: DERIVES D'ACIDES BORONIQUES INHIBITEURS D'ANGIOGENESE



(57) Abstract

The invention concerns a compound of formula (I): (I) in which: R₁, R₂, R'₁, R'₂, identical or different, represent a hydrogen, halogen atom, an alkyl, alkoxy, hydroxy nitro or trihalogenomethyl group, or R₁, R₂, (R'₁, R'₂) form together with the benzene nucleus which bears them a naphthyl or anthracenyl group; X represents C=T, SO₂, CH₂ or X-A₁-X represents a group (a) in which T represents an oxygen or sulphur atom; Y, Y' represent an oxygen atom or a NR₄ group; A₁ represents any one of the groups as defined in the description; A₂, A₃ represent an alkyl group or a single bond; A₄, A'₄, identical or different, represent -(CH₂)_n or -CH=CH-; R₃, R'₃ are such as defined in the description; Ra, Rb represent a hydrogen atom or an alkyl group. The invention also concerns its isomers as well as its additive salts to a pharmaceutically acceptable base. The invention is useful for the preparation of medicines.

(57) Abrégé

Composés de formule (I) dans laquelle: R₁, R₂, R'₁, R'₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro ou trihalogénométhyle, ou R₁, R₂ (R'₁, R'₂) forment ensemble avec le noyau benzénique qui les porte un groupement naphtyle ou anthracényle, X représente C=T, SO₂, CH₂ ou X-A₁-X représente un groupement (I) où T représente un atome d'oxygène ou de soufre, Y, Y' représentent un atome d'oxygène ou un groupement NR₄, A₁ représente l'un quelconque des groupements tels que définis dans la description, A₂, A₃ représentent un groupement alkyle ou une liaison simple, A₄, A'₄, identiques ou différents, représentent -(CH₂)_n ou -CH=CH-, R₃, R'₃ sont tels que définis dans la description, Ra, Rb représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptables. Médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brsil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroon | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

DERIVES D'ACIDES BORONIQUES INHIBITEURS D'ANGIOGENESE

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acide boronique, leur procédé de
5 préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent, utiles en tant
qu'inhibiteurs d'angiogenèse et dans les pathologies où l'angiogenèse intervient

L'angiogenèse (ou néovascularisation) est définie comme le développement et la croissance de
nouveaux vaisseaux sanguins capillaires. Le processus d'angiogenèse est essentiel dans de
nombreuses situations physiologiques dont le développement de l'embryon, la cicatrisation
10 normale de blessures et le développement de l'endometrium après menstruation. En dehors de
ces situations, l'angiogenèse chez l'adulte normal est très rare et la mitose des cellules
endothéliales qui génère les parois des vaisseaux sanguins est très lente, avec des temps de
renouvellement cellulaire mesurés en années.

Une angiogenèse anormale (c'est-à-dire la stimulation de la croissance de nouveaux vaisseaux
15 sanguins due à un syndrome pathologique) est une caractéristique établie pour de nombreuses
maladies, notamment la rétinopathie diabétique, l'arthrite rhumatoïde, les hémangiomes et la
croissance de tumeurs solides ainsi que dans le développement des métastases

Dans le domaine de l'oncologie, il a été montré que la croissance de tumeurs solides est tout à
fait dépendante du développement constant de nouveaux vaisseaux sanguins et qu'il est
20 corrélé, pour les métastases de certains cancers, avec la taille croissante de la tumeur primaire
(J. Folkman, *New Engl. Med.*, 285 (1974), 1182-1185).

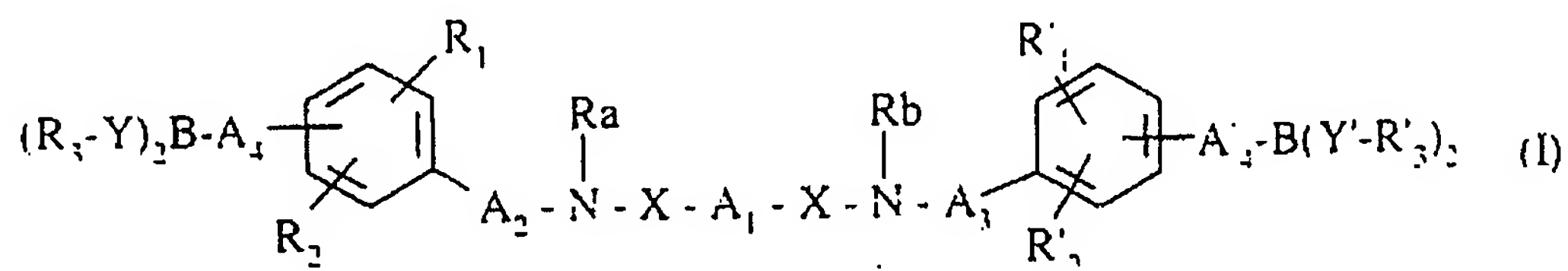
Un traitement pharmaceutique à l'aide d'un inhibiteur d'angiogenèse peut donc arrêter la
croissance de tumeurs primaires, empêcher ou réduire la formation de métastases, empêcher
l'apparition de tumeurs secondaires. De tels inhibiteurs d'angiogenèse sont également utiles
25 dans le traitement de maladies non-néoplasiques mentionnées précédemment dans lesquelles
apparaît une activité angiogénique.

Les besoins de la thérapeutique exigent le développement constant de nouveaux composés inhibiteurs d'angiogénèse dans le but d'obtenir des principes actifs à la fois plus actifs, plus spécifiques et moins toxiques.

Parmi les inhibiteurs d'angiogénèse, la suramine est un exemple bien connu. D'autre part, des dérivés de la suramine ont été étudiés dans la littérature, c'est le cas notamment des composés décrits par K.D. Jentsch et coll (*J. Gen. Virol.* 68, 2183-2192, 1987) ou dans le brevet WO 90/15816.

Les composés les plus proches de l'art antérieur sont ceux décrits par Burnett et al. (*Biochemical and Biophysical Research Communications*, 96 (1), 157-162, 1980) qui présentent les propriétés d'agglutination des lectines. De tels composés peuvent être par ailleurs utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse pour l'élaboration de nouveaux complexes bioconjugués (demande de brevet WO 95/20591). Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent l'avantage d'être inhibiteurs sélectifs de la prolifération des cellules endothéliales, à la différence de la suramine et de ses dérivés décrits dans l'Art Antérieur. De plus, les composés de l'invention présentent une activité non négligeable sur le cycle reproductif du virus du SIDA.

L'invention concerne plus spécifiquement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 20 R_1, R_2, R'_1, R'_2 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement nitro ou un groupement trihalogénométhyle,
- ou R_1, R_2 , (respectivement R'_1, R'_2) forment ensemble, avec le noyau benzénique qui les
- 25 porte un groupement naphthyle ou anthracényle,

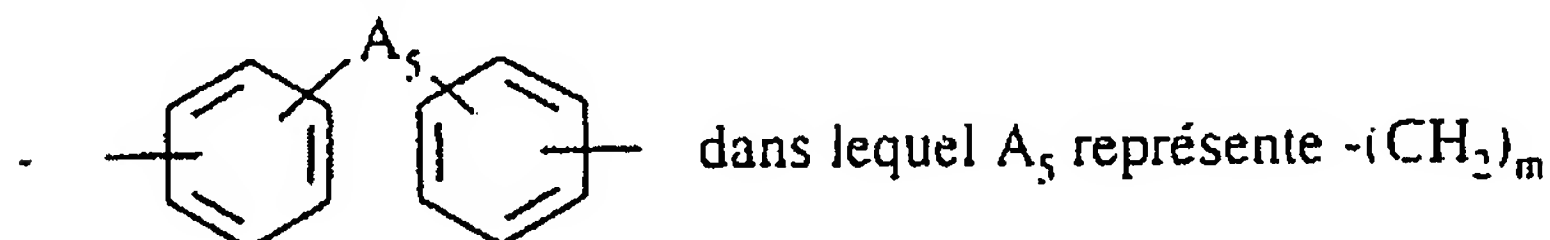
X représente $C=T$, SO_2 , CH_2 ou le groupement $X-A_1-X$ représente $\begin{array}{c} C-NH-A_1-NH-C \\ || \quad \quad || \\ T \quad \quad T \end{array}$

où T représente un atome d'oxygène ou de soufre.

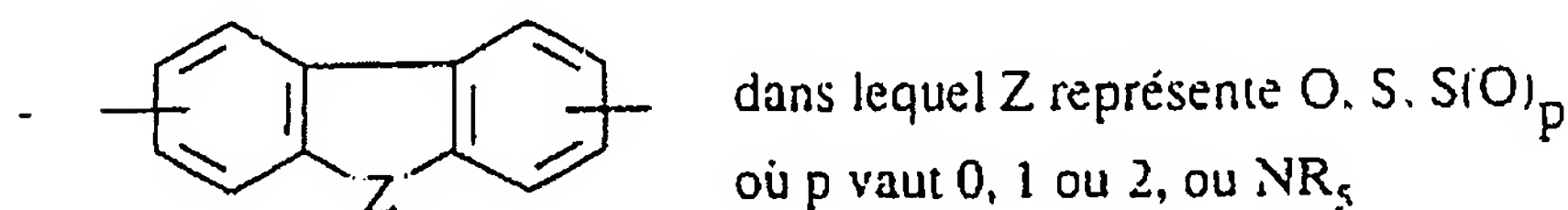
Y, Y', identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou un groupement NR_4 (dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

A_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifiée comportant de 0 à 6 doubles liaisons et dans laquelle un ou plusieurs groupements $-CH_2-$ de la chaîne sont éventuellement remplacés par un atome d'oxygène, un atome de soufre ou par l'un quelconque des groupements suivants :

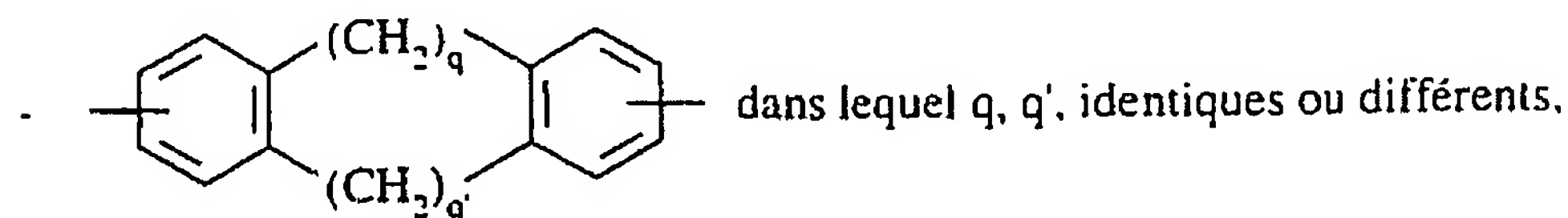
- CF_2 ,
- phénylène substitué ou non,
- naphtylène substitué ou non,
- anthracénylène substitué ou non,
- cycloalkylène (C_3-C_7).



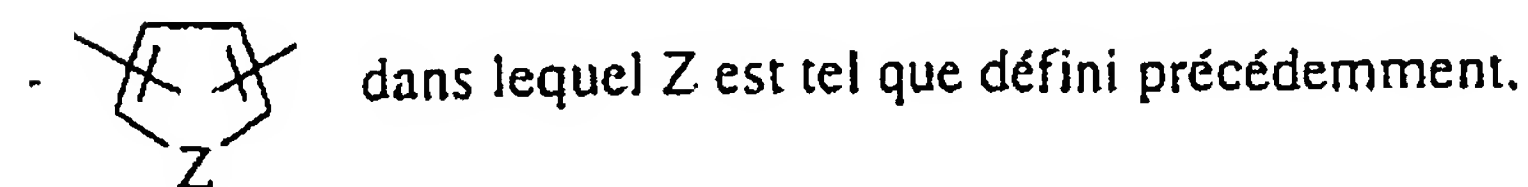
(dans lequel m représente 0, 1 ou 2), $-(CH=CH)-$ ou $S(O)_p$ où p vaut 0, 1 ou 2.



(dans lequel R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),



représentent 0, 1 ou 2,



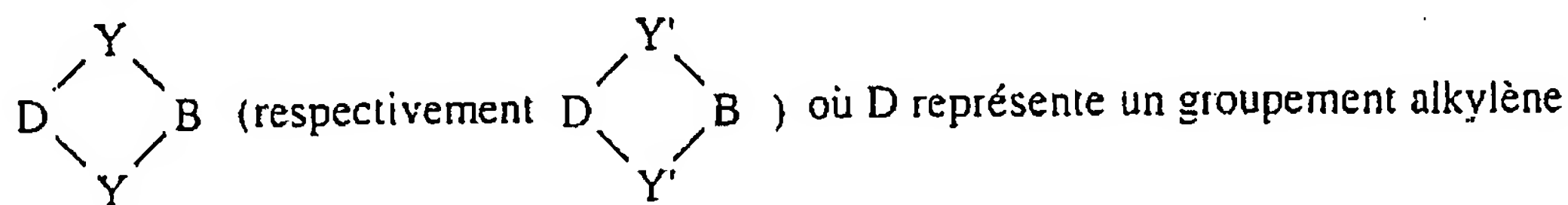
- pipérazinediyle-1,4,

A₂, A₃, identiques ou différents, représentent une liaison simple ou un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

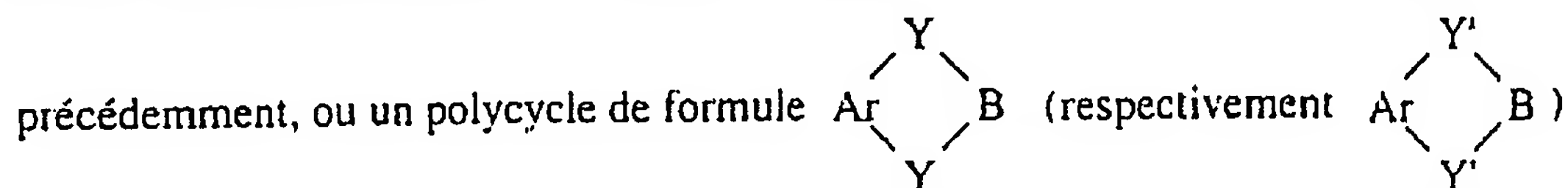
A₄, A₄, identiques ou différents, représentent :

- une liaison simple,
- 5 • un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, oxo,
- ou -CH=CH- ,

10 R₃, R'₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements Y-R₃ (ou Y'-R'₃) avec l'atome de bore qui les porte forment un cycle de formule



(C₂-C₆) linéaire ou ramifié, et Y (respectivement Y') a la même signification que



15 dans laquelle Ar représente un groupement phénylène ou naphtylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou hydroxy, et Y (respectivement Y') a la même signification que précédemment,

20 Ra, Rb, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

étant entendu que lorsque Y-R₃ et Y'-R'₃ représentent simultanément un groupement OH, R₁, R₂, R'₁, R'₂, Ra et Rb représentent simultanément un atome d'hydrogène, X représente un groupement C=O et A₂, A₃, A₄ et A'₄ représentent simultanément une simple liaison, alors A₁

ne peut représenter un groupement $(CH_2)_4$.

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides
5 chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

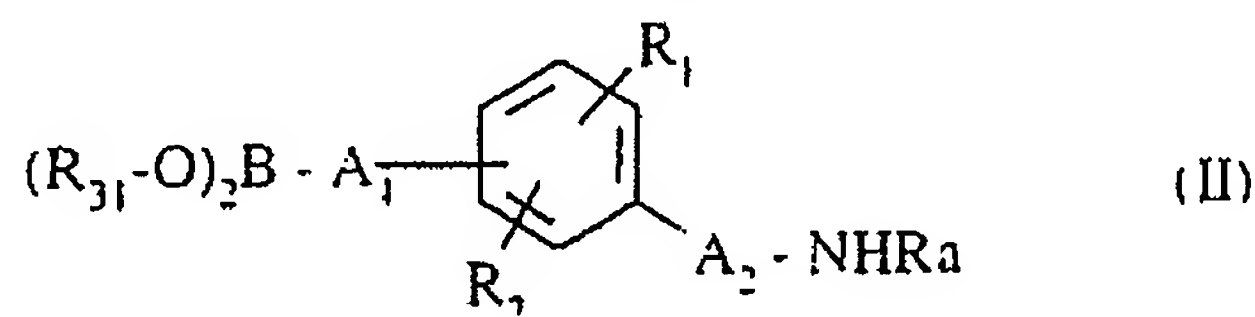
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

- 10 Par groupement phénylène substitué ou non, naphtylène substitué ou non ou anthracénylène substitué ou non, on entend éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, nitro, cyano ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié).
- 15 Par groupement aryle, on entend un groupement phényle ou naphtyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, nitro, cyano ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié).
- 20 De façon préférentielle, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels :
- X représente un groupement CO, CH_2 ou $X-A_1-X$ représente $CONH-A_1-NHCO$.
 - A_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifiée, ou une chaîne linéaire comprenant, pris ensemble ou séparément, 7 à 15 carbones, une ou plusieurs insaturations, un ou plusieurs groupements arylène ou pipérazinediyle-1,4, un ou plusieurs atomes
25 d'oxygène ou de soufre, ou 7 à 15 groupements CF_2 ,
 - A_2 et A_3 représentent une liaison simple,

- Ra et Rb représentent un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.
 - R₁, R₂, R'₁, R'₂ représentent simultanément un atome d'hydrogène.
 - Y et Y' représentent un atome d'oxygène,
 - A₁ et A'₁ représentent une liaison simple ou un groupement (CH₂)₂.
- 5 De façon plus préférentielle, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels :
- X représente un groupement CO.
 - A₁ représente une chaîne alkylène (C₁-C₂₀) linéaire ou ramifiée.
 - A₂, A₃, A₄ et A'₄ représentent une liaison simple,
 - Ra, Rb, R₁, R₂, R'₁, R'₂ représentent un atome d'hydrogène.
- 10 - R₃-Y et R'₃-Y' représentent un groupement OH.

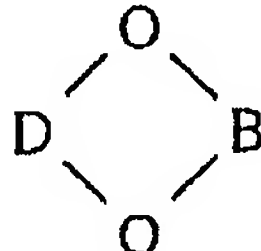
Encore plus préférentiellement, l'invention concerne le composé de formule (I) qui est l'acide 3,3'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

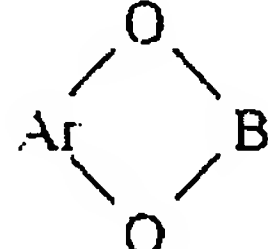
L'invention s'étend également au procédé de préparation du composé de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (II) :



15

dans laquelle R₁, R₂, Ra, A₂ et A₄ ont la même signification que dans la formule (I) et R₃₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements R₃₁-O

avec l'atome de bore qui les porte forment un cycle de formule  où D représente

un groupement alkylène (C₂-C₅) linéaire ou ramifié, ou un polycycle de formule 

20 où Ar est tel que défini dans la formule (I),
que l'on fait réagir :

- en présence d'un agent de couplage sur un équivalent d'un composé de formule (III) :



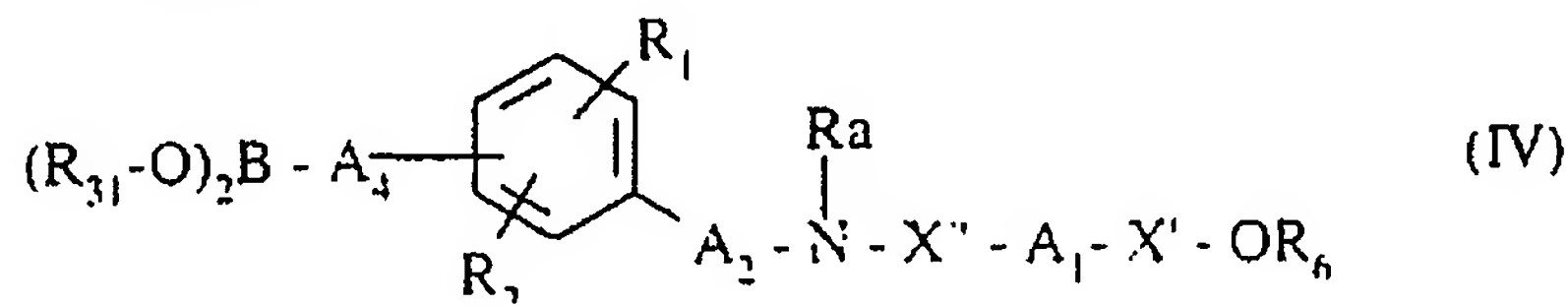
dans laquelle X' représente un groupement CO ou un groupement SO₂, A₁ a la même signification que dans la formule (I), et R₆ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- ou en chauffant sur un équivalent d'un composé de formule (III') :



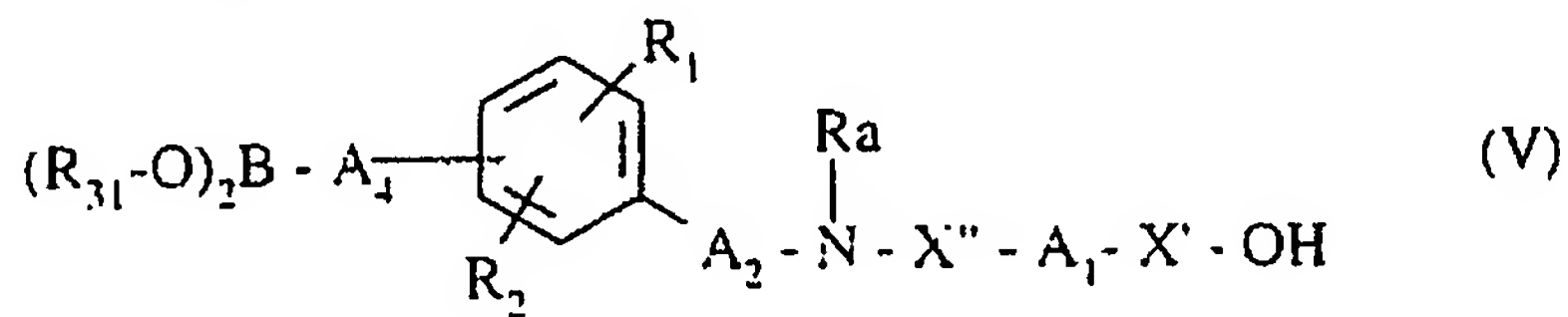
dans laquelle A₁, X' et R₆ sont tels que définis précédemment.

pour conduire au composé de formule (IV) :

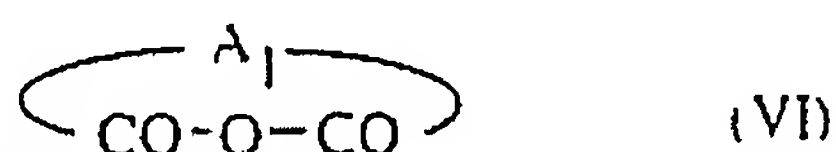


dans laquelle R₁, R₂, R₃₁, R₆, Ra, A₁, A₂, A₄ et X' sont tels que définis précédemment. et X''
10 représente un groupement CO, SO₂ ou CONH.

que l'on soumet à une hydrolyse pour obtenir le composé de formule (V) :



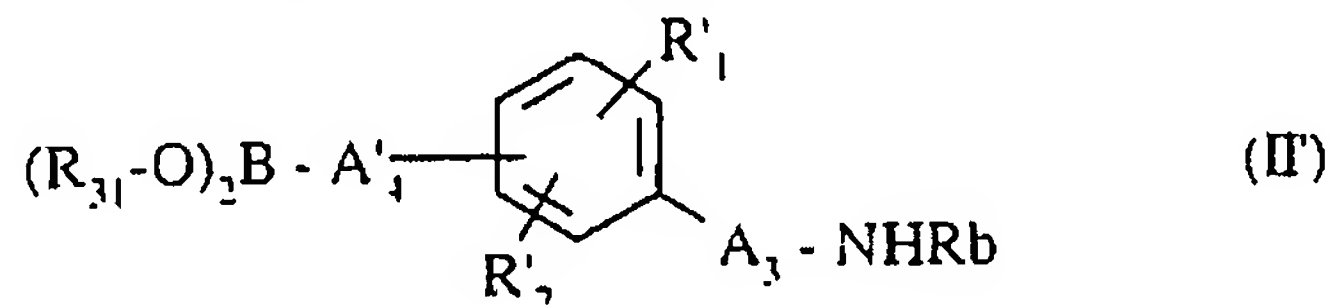
dans laquelle R₁, R₂, R₃₁, Ra, A₁, A₂, A₄, X' et X'' sont tels que définis précédemment,
composé de formule (V) qui peut être par ailleurs obtenu directement, lorsque X' et X''
15 représentent un groupement CO, par action du composé (II) sur un anhydride de formule (VI) :



dans laquelle A₁ est tel que défini précédemment.

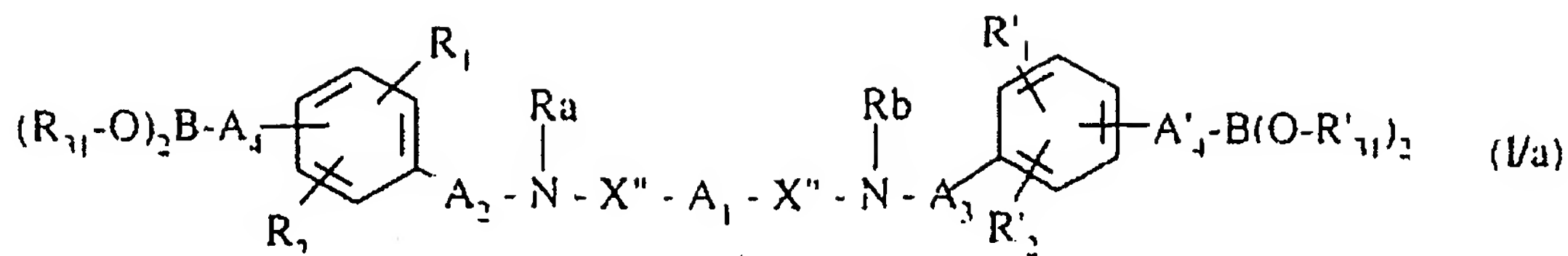
composé de formule (V) que l'on fait réagir, après transformation en azide correspondant.

20 lorsque X' représente un groupement CO, ou directement lorsque X' représente un groupement CO ou SO₂, en présence d'un agent de couplage, sur un composé de formule (II') :



dans laquelle R'₁, R'₂, R₃₁, R_b, A₃ et A'₄ sont tels que définis précédemment,

pour obtenir le dérivé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , R_{31} , R'_{31} , Ra , Rb , A_1 , A_2 , A_3 , A'_4 et X'' sont définis de la même façon que précédemment,

composés de formule (I/a) pouvant être obtenus, dans le cas particulier de dérivés symétriques, par action d'un composé de formule (II) ou (II') en présence d'une base sur 1/2 équivalent d'halogénure de formule (VII) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et X' et A_1 ont la même signification que précédemment,

ou par action d'un composé de formule (II) ou (II') après chauffage en présence d'1/2 équivalent d'un composé de formule (VII') :

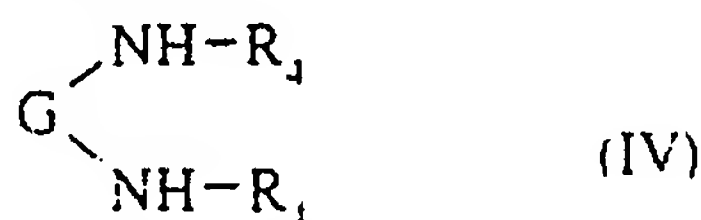


dans laquelle A_1 est tel que défini dans la formule (I),

composé de formule (I/a) que l'on hydrolyse en milieu basique en acide boronique

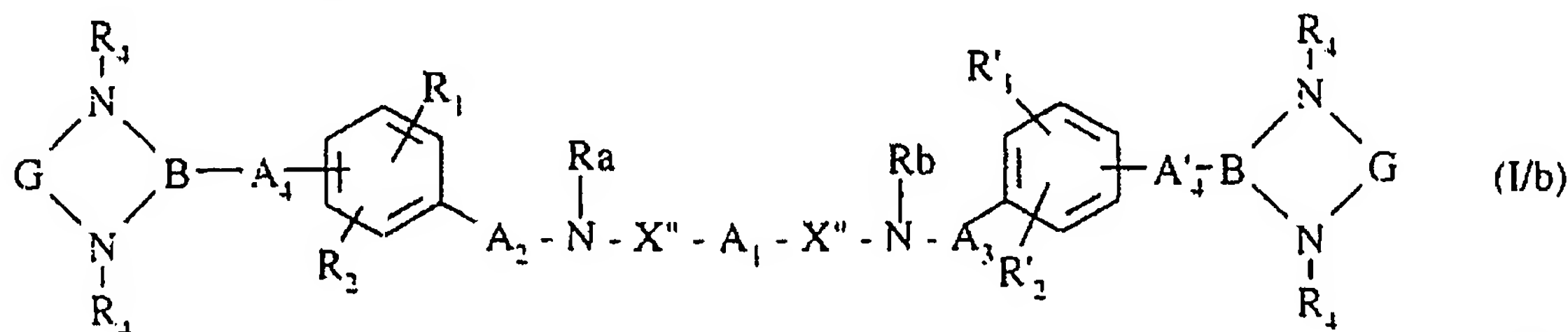
correspondant, cas particulier des composés de formule (I),

acide boronique pouvant être monoesterifié par chauffage dans un alcool ou sur lequel on condense les diamines de formule (IV) :



dans laquelle R_4 a la même définition que dans la formule (I) et G représente un groupement D tel que défini précédemment ou un groupement Ar tel que défini dans la formule (I).

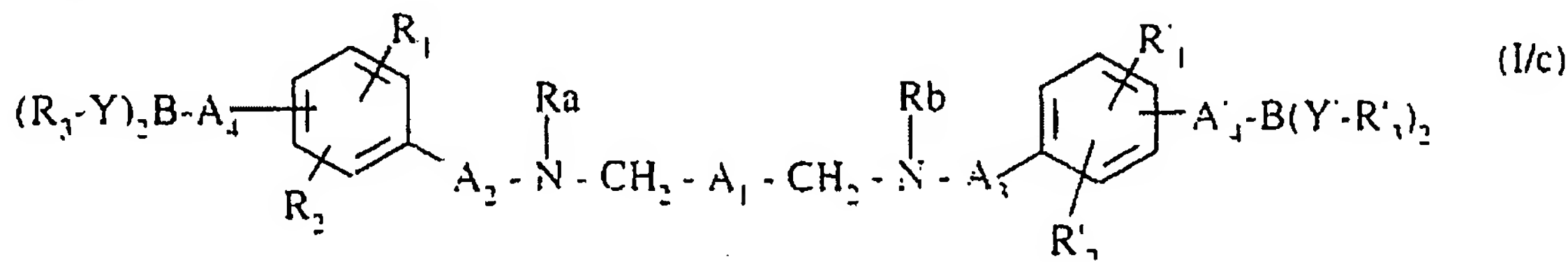
pour obtenir les composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , R_4 , Ra , Rb , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A'_4 , X'' et G sont tels que définis

précédemment.

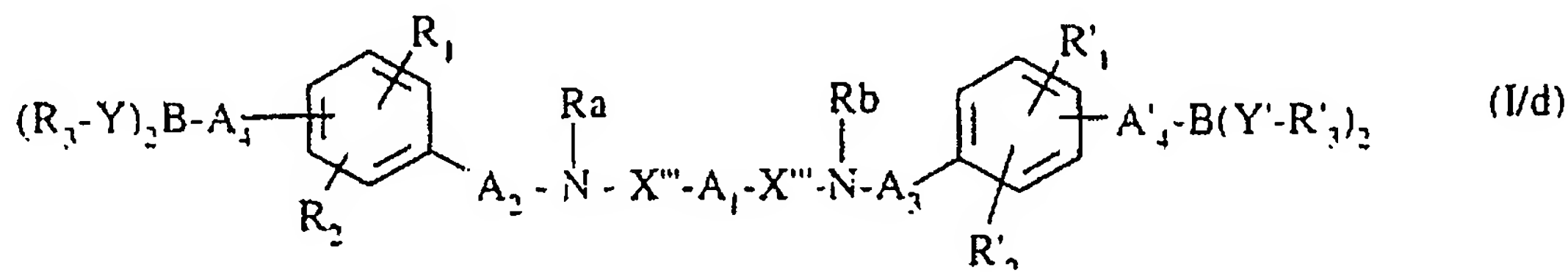
l'ensemble des composés (I/a), (I/b) et monoesters et acides correspondants pouvant subir, lorsque X'' représente un groupement CO, une réduction pour obtenir les composés aminés correspondants (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle $R_1, R_2, R'_1, R'_2, R_3, R'_3, Ra, Rb, A_1, A_2, A_3, A_4, A'_4, Y$ et Y' sont tels que définis précédemment.

l'ensemble des composés (I/a), (I/b) et monoesters et acides correspondants pouvant être soumis lorsque X'' représente un groupement CO ou CONH au réactif de Lawesson pour
10 obtenir les thioamides et thiourées (I/d) correspondantes, cas particulier des composés de formule (I) :



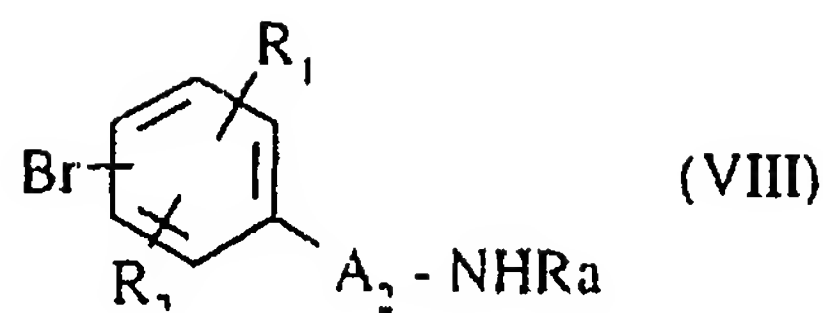
dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R'_1, R'_2, R'_3, A_1, A_2, A_3, A_4, A'_4, Ra$ et Rb sont tels que définis précédemment et X'' représente un groupement CS ou CSNH.

15 l'ensemble des composés I/a, I/b, I/c et I/d, et monoester ou acide boronique correspondants, formant l'ensemble des composés de l'invention :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base
20 pharmaceutique acceptable.

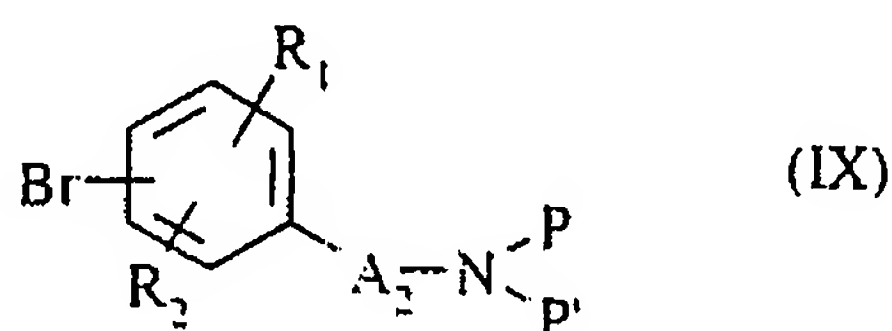
Les composés de formule (II) sont obtenus :

- soit à partir de l'amine de formule (VIII) :



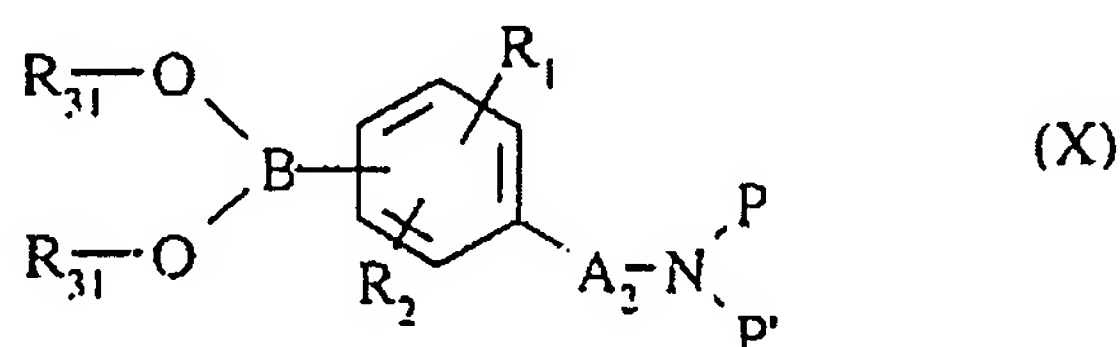
dans laquelle R_1 , R_2 , R_a et A_2 ont la même signification que dans la formule (I).

dont on protège la fonction amine à l'aide d'un groupement protecteur tel que le bromure de benzyle en milieu basique, pour conduire au composé de formule (IX) :



dans laquelle R_1 , R_2 et A_2 ont la même signification que dans la formule (I), P représente un groupement protecteur, et P' représente un groupement protecteur P ou un groupement R_a .

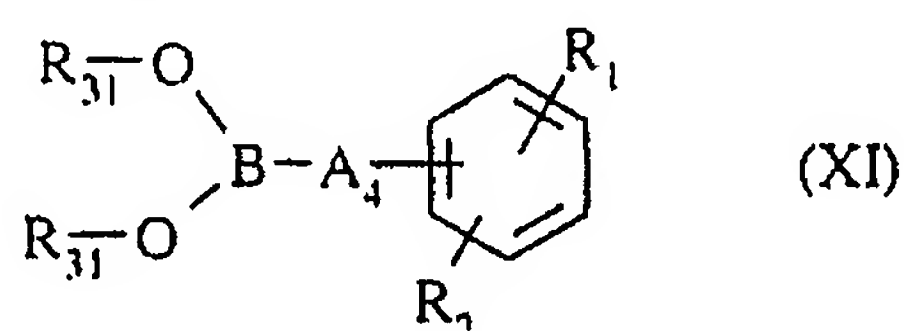
que l'on soumet successivement à l'action d'un dialkylborate en présence d'un système basique, puis d'un alcool, pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 , R_2 , A_2 , P et P' ont la même signification que dans la formule (IX) et R_{31} a la même signification que dans la formule (II).

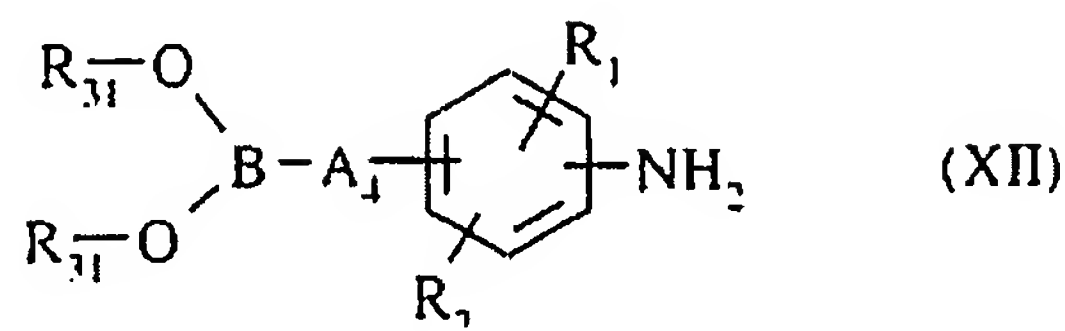
dont on déprotège la fonction amine, pour conduire au composé de formule (II) correspondant,

- soit à partir du composé de formule (XI) :



dans laquelle R_1 , R_2 et A_4 sont tels que définis dans la formule (I) et R_{31} est tel que défini dans la formule (II).

sur lequel on effectue une nitration puis une réduction pour obtenir le composé de formule (XII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_{31} et A_4 sont tels que définis précédemment. et le groupement NH_2 est
 5 situé en ortho ou para du groupement $A_4-B(O-R_{31})_2$, les deux isomères étant séparables par une technique classique de chromatographie,

composé (XII) qui peut être alkylé par une technique classique d'alkylation, pour conduire au composé de formule (II).

Les substituants R_1 , R_2 du composé de formule (I) sont obtenus soit en utilisant comme
 10 produit de départ les composés de formule (II) convenablement substitués, soit par introduction du substituant choisi à la fin de la synthèse selon les techniques classiques de substitution du noyau aromatique.

Les composés de formule (I) comportant en A une double liaison peuvent subir, le cas échéant, une réduction pour conduire aux composés correspondants hydrogénés de
 15 formule (I).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus
 20 particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, topique, rectale ou

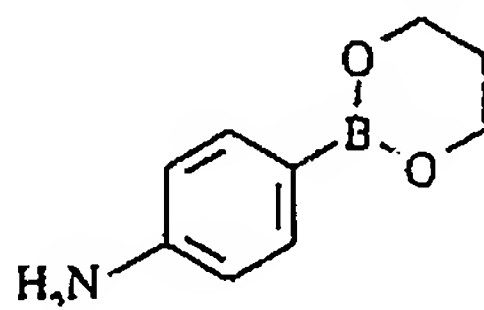
parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 1 mg et 1000 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les préparations suivantes (Préparations A-H) conduisent à des intermédiaires de synthèse
5 utiles dans la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés de l'invention ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles (résonance magnétique nucléaire, infrarouge, spectrométrie de masse, ...).

Préparation A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4-aminophénylboronique



10

Stade A: 4-Bromophényldibenzylamine

On agite au reflux pendant 3 h une suspension de 4-bromoaniline (40 g, 232 mmol), K_2CO_3 (96.2 g, 696 mmol), KI (15 g, 90 mmol) et de bromure de benzyle (78 ml, 650 mmol) dans 750 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est concentré et est partagé dans un mélange
15 dichlorométhane/eau. La phase organique est décantée, lavée (eau puis solution saturée de NaCl), séchée ($MgSO_4$). Après évaporation le résidu est repris dans de l'éther isopropylique et le précipité est filtré pour donner le produit attendu.

Point de fusion : 123 °C

Stade B: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4-dibenzylaminophénylboronique

20 A une solution de THF (400 ml) refroidie à -65 °C contenant 40 g (114 mmol) du produit isolé au stade A et 52 ml (342 mmol) de TMEDA on additionne goutte à goutte une solution de butyl lithium 2,5 M dans l'hexane (137 ml, 342 mmol). Après 15 min supplémentaires

d'agitation. on ajoute goutte à goutte 87 ml (513 mmol) de triéthylborate. La température est ramenée à 0 °C (2h 15 min) et le milieu réactionnel est hydrolysé par addition goutte à goutte d'HCl 1N (450 ml). On extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution saturée de NaCl, sèche (MgSO₄) et évapore sous vide. Le résidu huileux (acide 4-dibenzylamino-
 5 phénylboronique) est dissout dans 400 ml de THF anhydre auxquels sont rajoutés 2-3 g de tamis moléculaire 4Å et 14 ml (193 mmol) de 1,3-propanediol. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 h. Après filtration du tamis, la réaction est évaporée à sec. Le résidu est repris dans de l'éther isopropylique et le précipité est filtré pour donner le produit attendu.

10 Point de fusion : 128 °C

Stade C: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4-aminophénylboronique

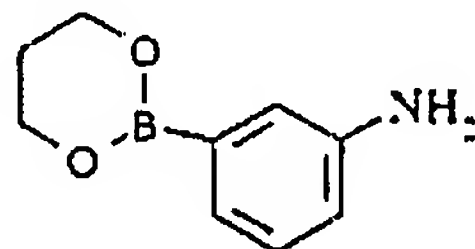
Le produit obtenu au stade B précédent (32,8 g, 91,8 mmol) est mis en suspension dans 350 ml d'éthanol. On ajoute 1,7 g de Pd 10% /C et 6 gouttes d'HCl concentré et le mélange est hydrogéné à pression atmosphérique et température ambiante pendant 24 h. Le catalyseur
 15 est filtré et le filtrat évaporé à sec. Le solide obtenu est repris dans un mélange heptane/éther isopropylique et est filtré pour donner le produit attendu pur.

Point de fusion : 103 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 20 calculé | 61,07 | 6,83 | 7,91 |
| trouvé | 60,91 | 6,84 | 8,06 |

Préparation B: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3-aminophénylboronique



Le produit attendu est préparé par estérification de l'acide 3-aminophénylboronique commercial correspondant avec le 1,3-propanediol.
 25

Point de fusion : 69 °C

Microanalyse Elémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 61,07 | 6,83 | 7,91 |
| trouvé | 61,09 | 7,04 | 7,34 |

5 Préparation C: Ester 1,3-propanediol de l'acide 2-aminophénylboroniqueStade A: 2-Bromophénylbenzylamine

Les conditions réactionnelles sont identiques à celles du stade A de la préparation A mais en prenant comme produit de départ la 2-bromoaniline et en utilisant un seul équivalent de bromure de benzyle. Après une purification par chromatographie sur silice (cyclohexane
10 100%), le produit attendu est obtenu sous forme d'huile

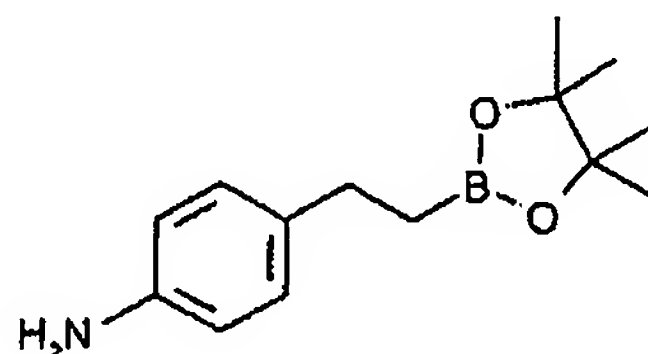
Stade B: Ester 1,3-propanediol de l'acide 2-benzylaminophénylboronique

A une solution du produit obtenu au stade A (7,8 g, 29,7 mmol) dans 80 ml de THF anhydre à -60 °C, on ajoute 13,5 ml de tétraméthyléthylènediamine (90 mmol). A cette solution on ajoute goutte à goutte une solution de butyl lithium 2,5 M dans l'hexane (36 ml, 90 mmol).
15 On laisse remonter la température jusqu'à 0°C, on refroidit à nouveau à -60 °C et 23 ml (134 mmol) de triéthyl borate sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à -60 °C puis est ramené à température ambiante et agité à cette température pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de 180 ml d'HCl 1N et la phase aqueuse est extraite plusieurs fois avec de l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec
20 une solution de NaCl saturée, séchées (MgSO₄) et évaporées pour donner l'acide boronique correspondant qui est directement estérifié par 3 ml de 1,3-propanediol (42 mmol) dans 100 ml de THF anhydre en présence de tamis moléculaire 4 Å. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat évaporé et chromatographié sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30). Le produit attendu est obtenu sous forme
25 d'une huile jaune

Stade C: Ester 1,3-propanediol de l'acide 2-aminophénylboronique

On procède à une hydrogénation dans les conditions du stade C de la préparation A sur le composé obtenu au stade B. Après une purification par chromatographie sur silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 50/50), on obtient une huile.

Préparation D: Ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique



5

Stade A: Ester pinacol de l'acide 2-phényléthylboronique

A température ambiante sous atmosphère inerte on ajoute (via seringue) 10 ml de catécholborane (11,25 g, 94 mmol) à 9,2 ml de styrène (8,88 g, 85 mmol). La réaction est chauffée à 100 °C pendant 3 heures puis on laisse revenir à température ambiante. Cette solution est additionnée à une solution à 0 °C de pinacol (11,3g, 95 mmol) dans 150 ml de THF et on agite à température ambiante une nuit. Le THF est évaporé sous vide et le résidu est repris dans de l'éther. On lave la phase organique (Na₂CO₃ 5 % puis NaCl saturé) et on purifie le produit attendu par chromatographie sur silice (cyclohexane/éther 20/1).

10

Point de fusion : 31 °C (semi-solide)

15 **Microanalyse Élémentaire** :

| | % C | % H |
|---------|-------|------|
| calculé | 72,44 | 9,12 |
| trouvé | 72,64 | 9,25 |

20

Stade B: Mélange 50/50 de l'ester pinacol de l'acide 2-(4-nitrophényl)-éthylboronique et ester pinacol de l'acide 2-(2-nitrophényl)-éthylboronique

A une solution du produit obtenu au stade A (2,32 g, 10 mmol) dans 20 ml d'anhydride acétique à -10 °C, on additionne goutte à goutte 0,65 ml d'acide nitrique 100 % en contrôlant la température de réaction qui doit rester inférieure à 0 °C. On agite à -10 °C pendant 1 heure puis une nuit à température ambiante. La réaction est diluée dans 150 ml d'éther et la solution est versée sur 150 ml de Na₂CO₃ 5 %. Après agitation des 2 phases, la phase organique est

25

décantée, lavée (NaCl saturé), séchée (MgSO₄) et après évaporation le résidu huileux (mélange 50/50 ortho/para nitro) est directement engagé dans le stade C

Stade C: Ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique et ester pinacol de l'acide 2-(2-aminophényl)-éthylboronique

- 5 Le mélange des 2 isomères nitro de l'étape précédente (2,33 g. 8.4 mmol) est hydrogéné à pression atmosphérique sur Pd/C dans 80 ml d'acétate d'éthyle à température ambiante pendant 3 heures. On filtre le catalyseur et l'éthanol est évaporé sous vide. Les 2 isomères amino sont séparés par chromatographie sur silice en éluant d'abord par un mélange cyclohexane/éther 17/3 pour obtenir l'isomère 4-amino, puis acétate d'éthyle 100 % pour
- 10 éluer l'isomère 2-amino.

• Ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique

Point de fusion : 65 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 15 calculé | 68,04 | 8,97 | 5,67 |
| trouvé | 68,19 | 9,01 | 5,56 |

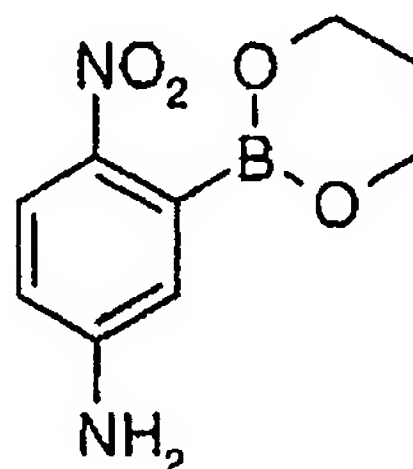
• Ester pinacol de l'acide 2-(2-aminophényl)-éthylboronique

Huile jaune.

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 20 calculé | 68,04 | 8,97 | 5,67 |
| trouvé | 68,10 | 8,44 | 6,05 |

Préparation E: Ester 1,3-propanediol de l'acide 5-amino-2-nitrophénylboronique



Stade A: Acide 3-acétamidophénylboronique

On chauffe 1 h à 60°C l'acide 3-aminophénylboronique (4.5 g, 32.85 mmol) dans 10 ml d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel prend en masse, on laisse revenir à température ambiante et on reprend dans du cyclohexane. La suspension est agitée puis filtrée pour donner
5 le produit du titre.

Point de fusion: > 260 °C

Stade B: Acide 5-acétamido-2-nitrophénylboronique

Le produit obtenu au stade A (2,0 g, 11,7 mmol) est ajouté en très petites portions à une solution d'acide nitrique 100% refroidie à -50 °C. Après 1 h à -40 °C, le milieu réactionnel est
10 versé sur de la glace et le précipité est filtré. Celui-ci est extrait une nuit par du toluène dans un système Soxhlet et le résidu de la cartouche donne le produit du titre.

Point de fusion: 188-194 °C

Stade C: Acide 5-amino-2-nitrophénylboronique

A 15 ml d'HCl 2N à 80°C on ajoute 1,6g (7,14 mmol) du produit obtenu au stade B et on agite
15 à 80 °C pendant 1 h. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et on neutralise jusqu'à pH 5 par addition de NaOH 1N. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche (MgSO₄), filtre, et après évaporation sous vide le produit du titre est obtenu.

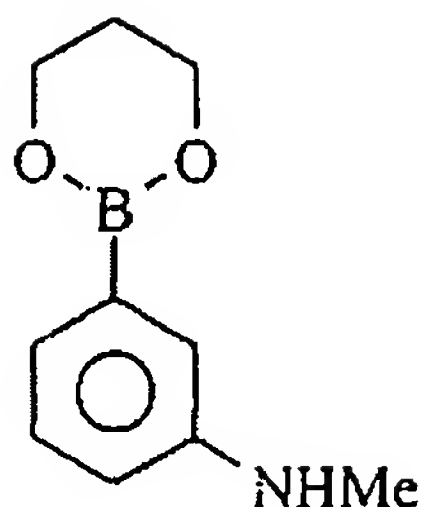
Point de fusion: > 260 °C

Stade D: Ester 1,3-propanediol de l'acide 5-amino-2-nitrophénylboronique

20 Dans 7 ml de THF anhydre on met en suspension l'acide boronique obtenu dans le stade C (1,07 g, 5,91 mmol) et on ajoute l'éthanediol (0,427 ml, 5,91 mmol). Une solubilisation totale est observée après environ 10 minutes et le THF est évaporé sous vide.

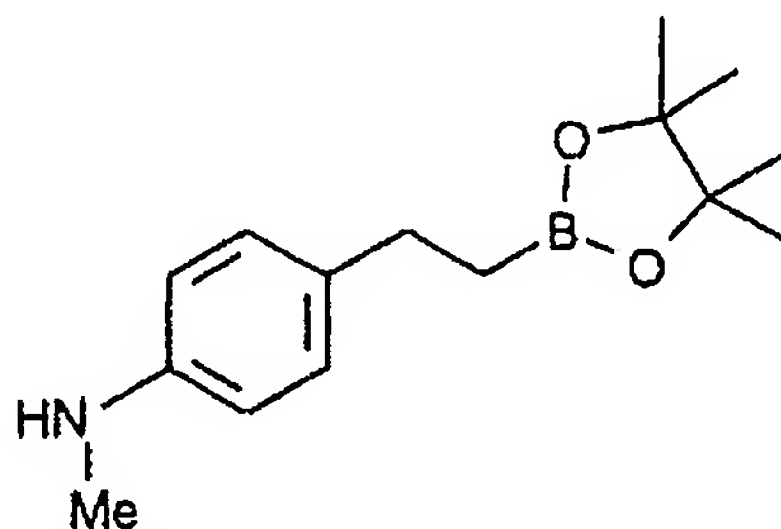
Point de fusion: Gomme orange

Préparation F: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3-(N-Méthyl)-
25 aminophénylboronique



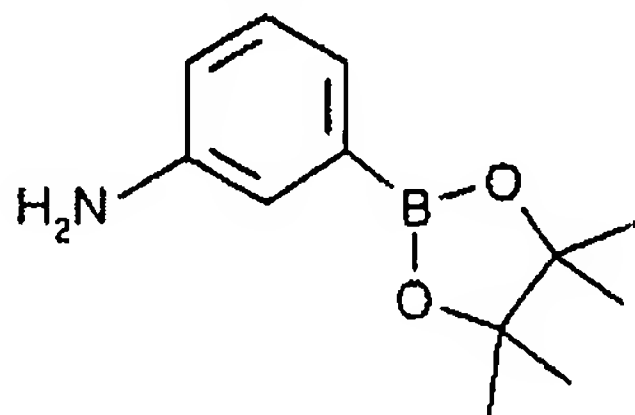
Le composé obtenu dans la préparation B est mis en réaction avec du formaldéhyde et l'imine transitoirement formée est réduite avec du borohydrure de sodium pour conduire au composé du titre.

5 **Préparation G** : Ester pinacol de l'acide 2-[4-(N-Méthyl)aminophényl]-éthylboronique



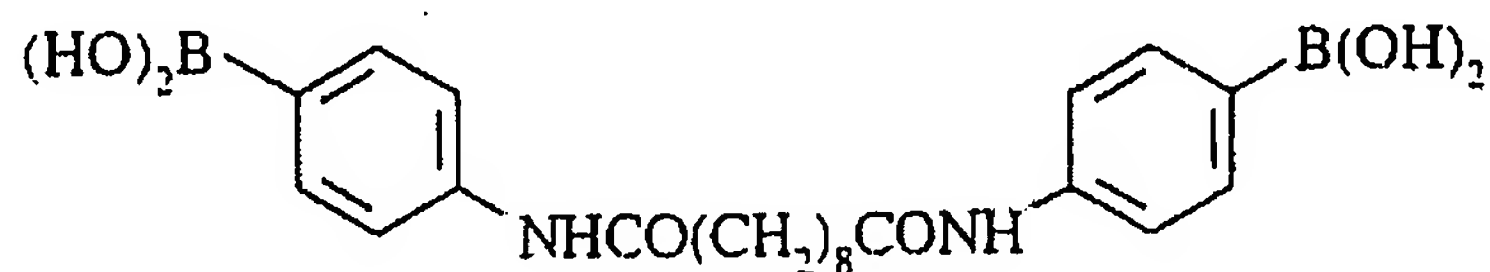
On procède comme pour la préparation F à partir du composé obtenu dans la préparation D.

Préparation H : Ester pinacol de l'acide 3-aminophénylboronique



- 10 Le produit du titre est obtenu par estérification de l'acide 3-aminophénylboronique commercial avec le pinacol.

Exemple 1 : Acide 4,4'-[1,8-Octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)



Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,8-Octanediylbis(carbonyl-amino)]bis(phénylboronique)

A une solution du chlorure de sebacoyl (1,81 ml, 8,47 mmoles) dans 30 ml d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte la pyridine (1,51 ml, 18,65 mmoles) puis l'ester 1,3-propanediol de l'acide 4-aminophénylboronique (3,0 g, 16,95 mmoles) de la préparation A. Il se forme immédiatement un précipité que l'on continue à agiter pendant 3 heures. Le précipité est filtré.

5 rincé avec de l'acétonitrile et séché sous vide à température ambiante.

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 64,64 | 7,36 | 5,38 |
| trouvé | 64,61 | 7,50 | 5,33 |

10 Stade B: Acide 4,4'-[1,8-Octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

L'ester du stade A (4,0 g, 7,68 mmoles) est agité pendant 4 heures à température ambiante dans un mélange THF/NaOH 0.5N (30 ml/30 ml). Le milieu réactionnel (suspension) est acidifié avec HCl 1N, la suspension est filtrée, rincée avec HCl 0,1N et séchée sous vide à température ambiante.

15 Point de fusion : 189 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 60,04 | 6,87 | 6,37 |
| trouvé | 60,26 | 7,30 | 6,13 |

20 Les composés décrits dans les exemples suivants (exemples 2-26) sont obtenus selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir des produits de départ mentionnés. Les chlorures d'acides sont obtenus classiquement par traitement de l'acide correspondant avec le chlorure de thionyle. Les acides sont quant-à-eux des produits commerciaux ou des produits décrits dans la littérature.

25

Exemple 2: Acide 4,4'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,15-pentadécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

5 Point de fusion : 181 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 67,14 | 8,19 | 4,74 |
| trouvé | 67,24 | 8,32 | 4,44 |

10 Stade B : Acide 4,4'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : > 260 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|-----------|-------|------|------|
| calculé | 63,56 | 7,90 | 5,49 |
| 15 trouvé | 62,77 | 8,03 | 4,97 |

Exemple 3: Acide 4,4'-[1,16-hexadécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,18-octadécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.

20 Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,16-hexadécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 179-184 °C

Microanalyse Élémentaire :

| % C | % H | % N |
|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|

- 21 -

| | | | |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 68,37 | 8,61 | 4,43 |
| trouvé | 68,18 | 8,75 | 4,28 |

Stade B: *Acide 4,4'-[1,16-hexadécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)*

Point de fusion : 192-194 °C

5 Microanalyse Élémentaire :

| | | | |
|---------|-------|------|------|
| | % C | % H | % N |
| calculé | 65,24 | 8,39 | 5,07 |
| trouvé | 64,97 | 8,21 | 5,00 |

Exemple 4 : *Acide 4,4'-[1,16-hexadécane-diylbis(sulfonylamino)]bis(phénylboronique)*

- 10 Produits de départ : chlorure de l'acide 1,18-octadécane-disulfonique et composé décrit dans la préparation A.

Stade A : *Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,16-hexadécane-diylbis(sulfonylamino)]bis(phénylboronique)*

Stade B : *Acide 4,4'-[1,16-hexadécane-diylbis(sulfonylamino)]bis(phénylboronique)*

- 15 **Exemple 5** : *Acide 4,4'-[1,4-divinylènebenzène-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)*

Produits de départ: Chlorure de l'acide benzène-1,4-diacrylique et composé décrit dans la préparation A.

Stade A: *Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,4-divinylènebenzène-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)*

- 20 Point de fusion : 283 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 67.20 | 5.64 | 5.22 |
| trouvé | 66,75 | 5,82 | 5.58 |

5 Stade B: *Acide 4,4'-[1,4-divinylènebenzènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)*

Point de fusion : 298-300 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|--------------|-------|------|------|
| calculé | 63,21 | 4,86 | 6,14 |
| 10 trouvé | 63,31 | 4,98 | 6,04 |

Exemple 6 : *Acide 4,4'-[1,10-décanediylbis (carbonylamino)] bis(phénylboronique)*

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,12-dodécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.

15 Stade A: *Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,10-décanediylbis(carbonyl-amino)]bis(phénylboronique)*

Point de fusion : 187-197°C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|--------------|-------|------|------|
| calculé | 65,72 | 7,72 | 5,11 |
| 20 trouvé | 65,47 | 7,80 | 5,31 |

Stade B: *Acide 4,4'-[1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)*

Point de fusion : 197-203°C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 61,57 | 7,32 | 5,98 |
| trouvé | 61,53 | 7,29 | 5,98 |

Exemple 7 : Acide 3,3'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

- 5 Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,15-pentadécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 124-128 °C

- 10 Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 67,14 | 8,19 | 4,74 |
| trouvé | 67,27 | 8,22 | 4,73 |

Stade B: Acide 3,3'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

- 15 Point de fusion : 207-210 °C

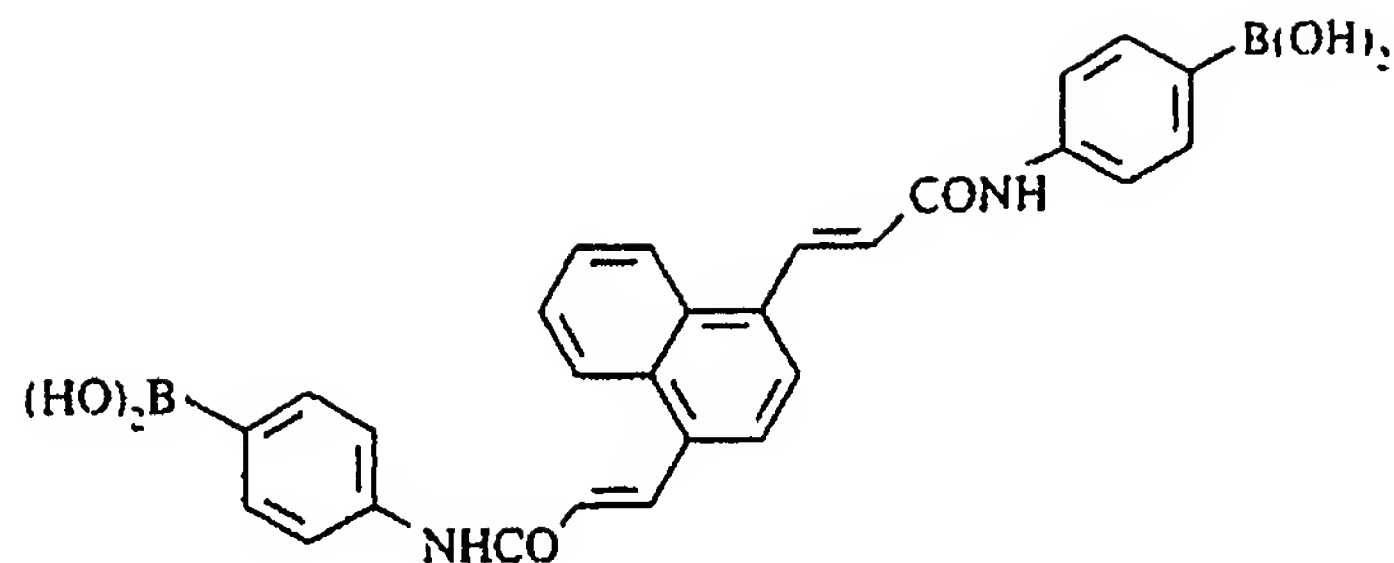
Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 63,56 | 7,90 | 5,49 |
| trouvé | 63,95 | 8,18 | 5,28 |

- 20 **Exemple 8** : Acide 3,3'-(1,15-pentadécanediylbisamino)bis(phénylboronique)

Le produit du titre est obtenu par traitement du composé obtenu au stade B de l'exemple 7 avec BH₃.

Exemple 9 : Acide 4,4'-[1,4-divinylènenaphtalènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)



Produits de départ: Chlorure de l'acide naphthalène-1,4-diacrylique et composé décrit dans la préparation A.

- 5 Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,4-divinylènenaphtalènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 261-266 °C

Stade B: Acide 4,4'-[1,4-divinylènenaphtalènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

- 10 Point de fusion : 272-276°C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 66.45 | 4.78 | 5.53 |
| trouvé | 66.37 | 4.70 | 5.64 |

- 15 Exemple 10: Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,11-undécanedioïque et ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique décrit dans la préparation D.

Stade A: Ester pinacol de l'acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

- 20 Point de fusion : 158 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 69,44 | 8,97 | 4,15 |
| trouvé | 69,53 | 8,91 | 4,30 |

Stade B: Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

5 Point de fusion : 152 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 63,56 | 7,90 | 5,49 |
| trouvé | 63,78 | 7,93 | 5,48 |

10 Exemple 11 : Acide 4,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

Produits de départ: Chlorure de sebacoyle et ester pinacol de l'acide 2-(4-aminophényl)-éthylboronique décrit dans la préparation D.

Stade A : Ester pinacol de l'acide 4,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

15 Point de fusion : 181 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 69,10 | 8,85 | 4,24 |
| trouvé | 68,80 | 8,82 | 4,19 |

20 Stade B: Acide 4,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(2-phényl-éthylboronique)

Point de fusion : 161 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 62,93 | 7,72 | 5,65 |
| trouvé | 62,91 | 7,77 | 5,64 |

5 Exemple 12 : Acide 3,3'-[1,12-dodécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,14-tétradécanedioïque et ester 1,3-propanediol de l'acide 3-aminophénylboronique décrit dans la préparation B.

Stade A : Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,12-dodécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

10 Point de fusion : 141-143 °C

Stade B: Acide 3,3'-[1,12-dodécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 206-210 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 15 calculé | 62,93 | 7,72 | 5,65 |
| trouvé | 62,36 | 7,71 | 5,43 |

Exemple 13 : Acide 3,3'-[1,14-tétradécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,16-hexadécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

20 Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,14-tétradécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 125-132 °C

Stade B: Acide 3,3'-[1,14-tétradécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)Point de fusion : 210-214 °CMicroanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|-----------|-------|------|------|
| 5 calculé | 64,15 | 8,07 | 5,34 |
| trouvé | 63,43 | 7,77 | 5,18 |

Exemple 14 : Acide 3,3'-[1,11-undécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,13-tridécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

10 Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,11-undécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 134-141 °CMicroanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 15 calculé | 66,22 | 7,89 | 4,98 |
| trouvé | 66,16 | 7,74 | 5,00 |

Stade B: Acide 3,3'-[1,11-undécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)Point de fusion : 210-215 °CMicroanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 20 calculé | 62,27 | 7,52 | 5,81 |
| trouvé | 61,82 | 7,56 | 5,69 |

Exemple 15 : Acide 3,3'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de sebacoyl et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 156 °C

5 Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 64,64 | 7,36 | 5,38 |
| trouvé | 64,36 | 7,29 | 5,47 |

Stade B: Acide 3,3'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

10 Point de fusion : 200 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 60,04 | 6,87 | 6,37 |
| trouvé | 59,60 | 6,69 | 6,32 |

15 Exemple 16 : Acide 3,3'-[1,10-décanediylbis (carbonylamino)] bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,12-dodécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

20 Point de fusion : 137-140 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 65,72 | 7,72 | 5,11 |
| trouvé | 66,06 | 7,71 | 5,34 |

25 Stade B: Acide 3,3'-[1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 190 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|----------|-------|------|------|
| calculé | 61,57 | 7,32 | 5,98 |
| 5 trouvé | 61,39 | 7,35 | 6,06 |

Exemple 17 : Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,11-undécanedioïque et composé décrit dans la préparation A.

10 Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 180-186 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|-----------|-------|------|------|
| calculé | 65,20 | 7,55 | 5,24 |
| 15 trouvé | 65,03 | 7,51 | 5,45 |

Stade B: Acide 4,4'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 203-208 °C

Microanalyse Élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 20 calculé | 60,83 | 7,10 | 6,17 |
| trouvé | 60,37 | 7,27 | 6,20 |

Exemple 18 : Acide 3,3'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Produits de départ: Chlorure de l'acide 1,11-undécanedioïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 138-144°C

Microanalyse Élémentaire :

| | | | |
|---------|-------|------|------|
| 5 | % C | % H | % N |
| calculé | 65,20 | 7,55 | 5,24 |
| trouvé | 65,29 | 7,56 | 5,53 |

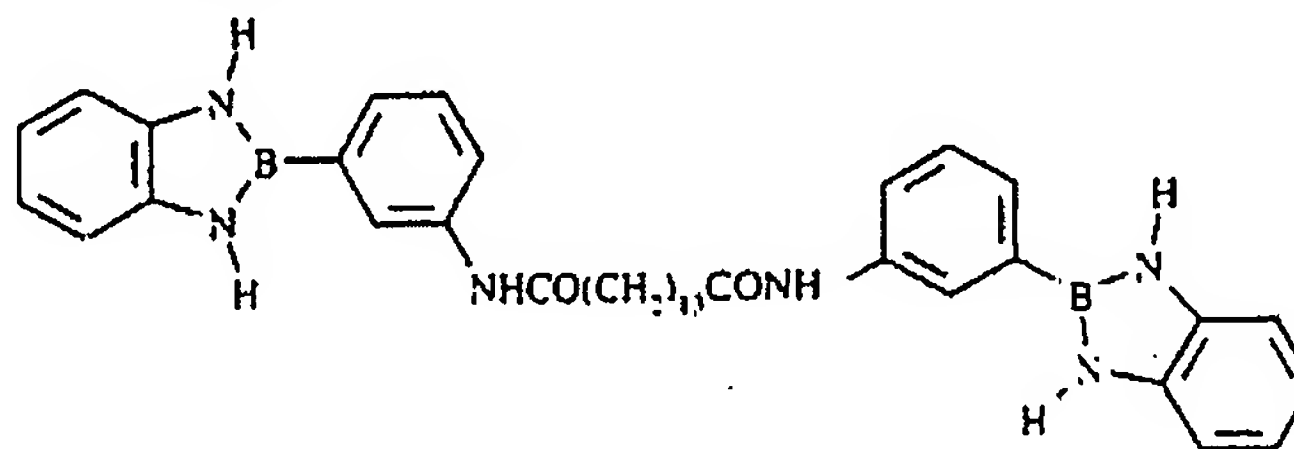
Stade B: Acide 3,3'-[1,9-nonanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion : 203-208 °C

10 Microanalyse Élémentaire :

| | | | |
|---------|-------|------|------|
| | % C | % H | % N |
| calculé | 60,83 | 7,10 | 6,17 |
| trouvé | 60,58 | 7,24 | 6,19 |

Exemple 19 : acide pentadécanedioïque bis-([1,3,2]-benzo[d]diazaborolin-2-yl)-amide



15

On agite 1 nuit 200 mg (0,392 mmol) du produit obtenu dans le stade B de l'exemple 7 et 102 mg (0,94 mmol) d'orthophénylènediamine au reflux du benzène en éliminant l'eau formée par un système Dean-Stark. On filtre le précipité à température ambiante.

Point de fusion : 229 °C

20 Microanalyse Élémentaire :

| | | | |
|---------|-------|------|-------|
| | % C | % H | % N |
| calculé | 71,57 | 7,39 | 12,84 |
| trouvé | 71,86 | 7,45 | 12,37 |

Les composés décrits dans les exemples 20 à 26 sont obtenus selon le procédé décrit dans

25 l'exemple 1.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,16-hexadécane-diylbis (carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion: 129-133 °C

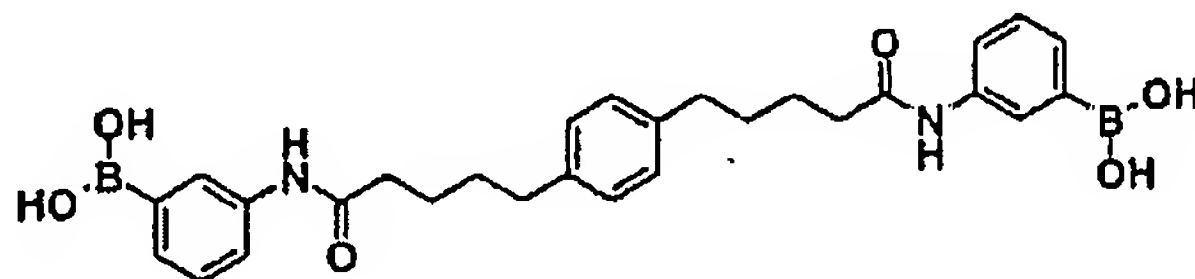
Stade B: Acide 3,3'-[1,16-hexadécanediy]bis(carbonylamino)] bis(phénylboronique)

Point de fusion: 230-233 °C

10 Microanalyse Élémentaire:

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 65,24 | 8,39 | 5,07 |
| trouvé | 65,66 | 8,64 | 5,06 |

Exemple 21 : Acide 3,3'-[1,4-dibutylènebenzènediylbis(carbonylamino)]
bis(phénylboronique)



Produits de départ: Chlorure de l'acide 5-[4-(4-Carboxy-butyl)-phényl]-pentanoïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,4-dibutylènebenzènediylbis (carbonylamino)]bis(phénylboronique)

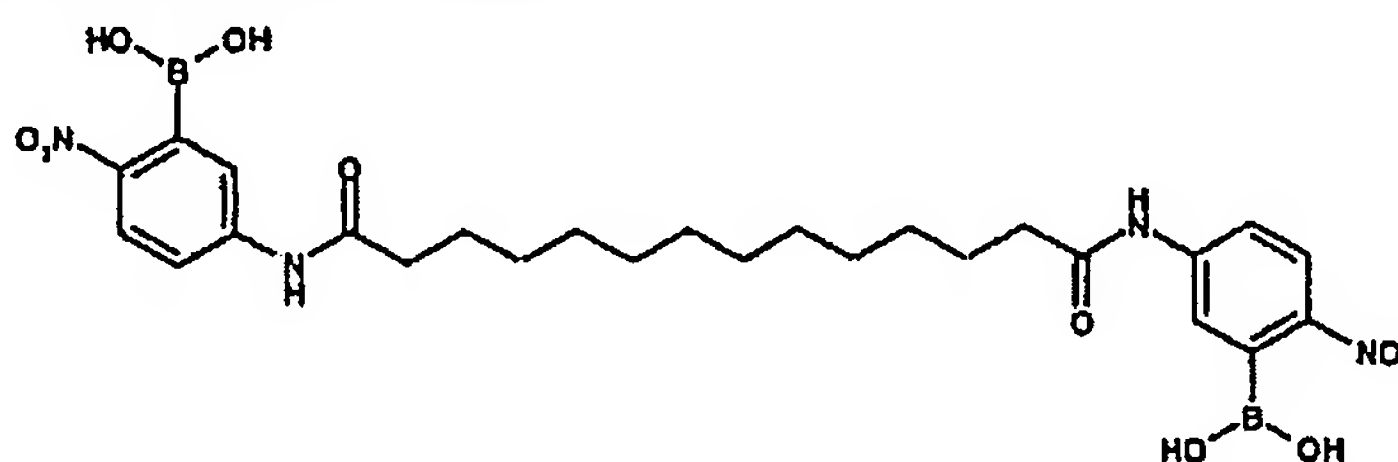
Stade B: Acide 3,3'-[1,4-dibutylènebenzènediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion: 204-210 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | | | | |
|---|---------|-------|------|------|
| 5 | | % C | % H | % N |
| | calculé | 65,15 | 6,64 | 5,43 |
| | trouvé | 65,10 | 6,61 | 5,30 |

Exemple 22 : Acide 3,3'-[1,12-dodécanediylbis(carbonylamino)]bis(6-nitrophénylboronique)



10 Produits de départ: Chlorure de l'acide-1,14-tétradécanedioïque et composé décrit dans la préparation E.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[1,12-dodécanediylbis(carbonylamino)]bis(6-nitrophénylboronique)

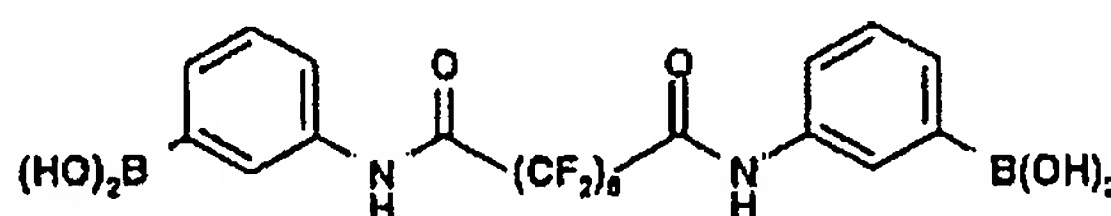
15 **Stade B: Acide 3,3'-[1,12-dodécanediylbis(carbonylamino)]bis(6-nitrophénylboronique)**

Point de fusion: 225-231 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | | | | |
|----|---------|-------|------|------|
| 20 | | % C | % H | % N |
| | calculé | 53,27 | 6,19 | 9,56 |
| | trouvé | 53,06 | 6,47 | 8,98 |

Exemple 23 : Acide 3,3'-[hexadécafluoro-1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)



Produits de départ: Chlorure de l'acide-perfluorosébacique et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[perfluoro-1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

5 Stade B: Acide 3,3'-[perfluoro-1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion: 296 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|------|
| 10 calculé | 36,30 | 1,94 | 3,85 |
| trouvé | 36,29 | 2,24 | 3,92 |

Exemple 24 : Acide 3,3'-[perfluoro-1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

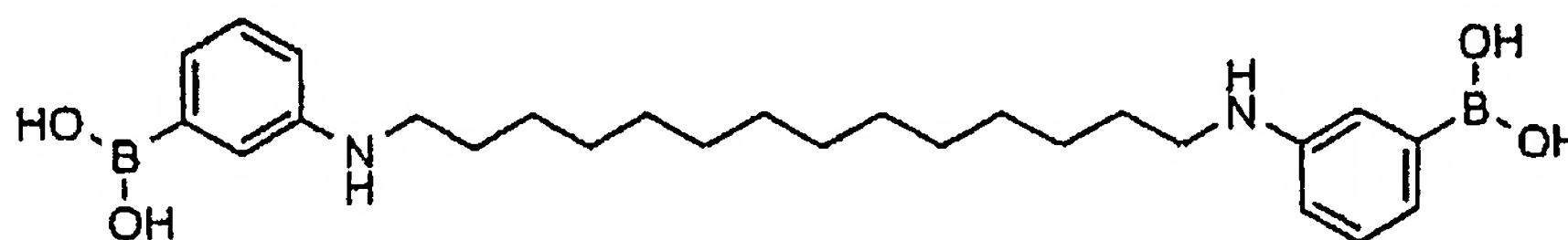
15 Produits de départ: Chlorure de l'acide-perfluoro-1,10-décane dicarboxylique et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[perfluoro-1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Stade B: Acide 3,3'-[perfluoro-1,10-décanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

20 Point de fusion: 288-290 °C

Exemple 25 : Acide 3,3'-(1,14-tétradécanediylbisamino)bis(phénylboronique)



Produits de départ: Stade B de l'exemple 12

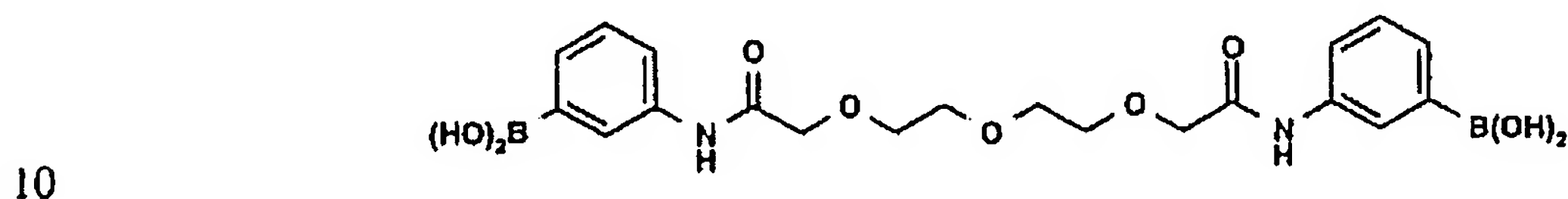
Le composé du titre est obtenu par réduction avec BH_3/THF .

Point de fusion: 192-202 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | | | | |
|---|---------|-------|------|------|
| 5 | | % C | % H | % N |
| | calculé | 36,30 | 1,94 | 3,85 |
| | trouvé | 36,29 | 2,24 | 3,92 |

Exemple 26 : Acide 3,3'-[3,6,9-trioxaundécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)



Produits de départ: Chlorure de l'acide-3,6,9-trioxaundécane-dioïque et composé décrit dans la préparation B.

Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide 3,3'-[3,6,9-trioxaundécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

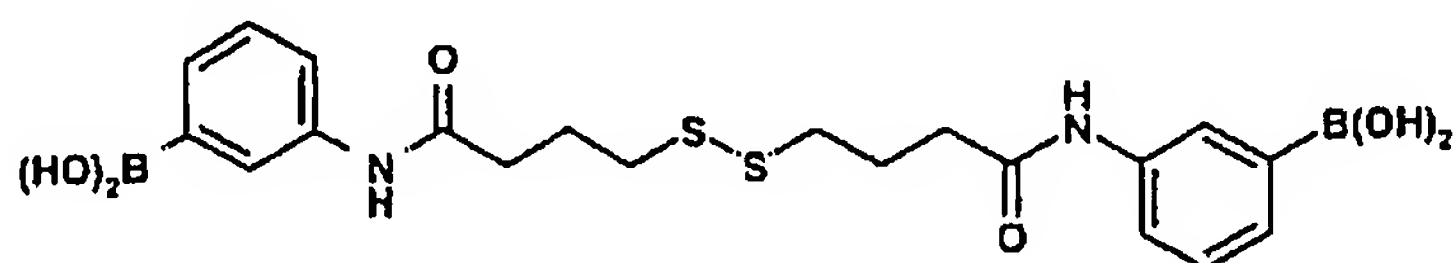
15 Stade B: Acide 3,3'-[3,6,9-trioxaundécane-diylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

Point de fusion: > 260 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | | | | |
|----|---------|-------|------|------|
| 20 | | % C | % H | % N |
| | calculé | 52,22 | 5,70 | 6,09 |
| | trouvé | 52,07 | 5,67 | 6,02 |

Exemple 27 : N-(3-boroxy-phényl)-4-[3-(3-boroxy-phénylcarbamoyle)-propyldisulfanyl]-butyramide



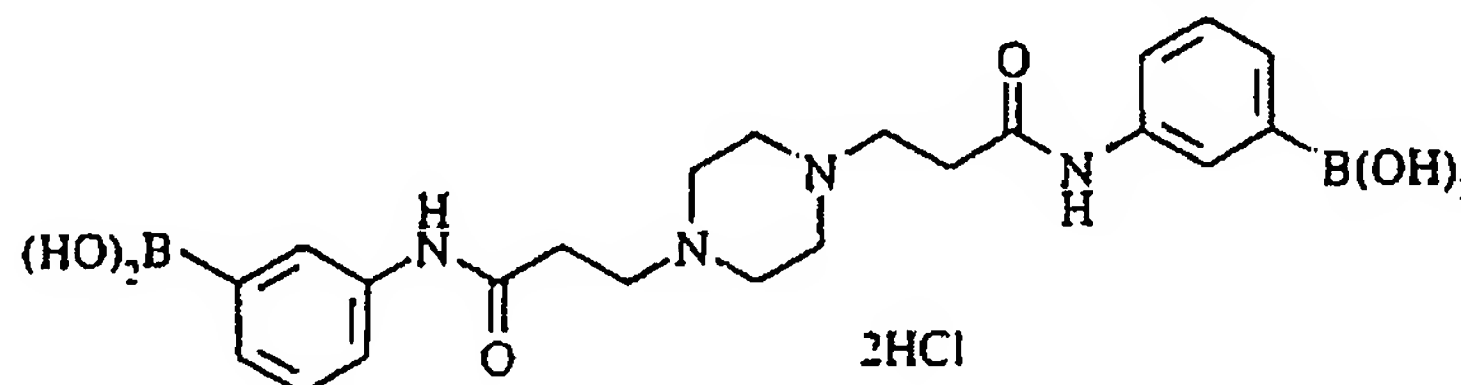
A la suspension de l'acide bis-dithiabutérique (750 mg, 3.15 mmol) dans 100 ml de dichlorométhane sous courant d'azote, on ajoute la diisopropyléthylamine (4.39 ml, 25.2 mmol). Le milieu réactionnel devient homogène et on rajoute alors le TBTU (3.03 g, 9.45 mmol) puis après 10 min l'aminophénylboronate (1.45 g, 8.19 mmol) de la préparation B. La réaction est agitée 24 h à température ambiante. On évapore à sec, reprend dans HCl 1N et ajoute de l'éther. Après trituration du solide ainsi formé on filtre et le précipité est purifié par chromatographie sur silice (dichlorométhane/MeOH 95/5 puis 90/10). Le dérivé méthylester boronique ainsi obtenu est hydrolysé par agitation dans HCl 1N durant 1 h pour donner après filtration le produit du titre.

10 Point de fusion: 227-232 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | % C | % H | % N | % S |
|---------|-------|------|------|-------|
| calculé | 50,45 | 5,50 | 5,88 | 13,47 |
| trouvé | 50,78 | 5,56 | 5,88 | 13,59 |

15 Exemple 28 : Dichlorhydrate de *N*-(3-boroxo-phényl)-3-{4-[2-(3-boroxo-phénylcarbamoyl)-éthyl]-piperazin-1-yl}-propionamide



Le composé du titre est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 27.

Produits de départ: 1,4-Bis(2-carboxyéthyl)pipérazine et composé décrit dans la préparation

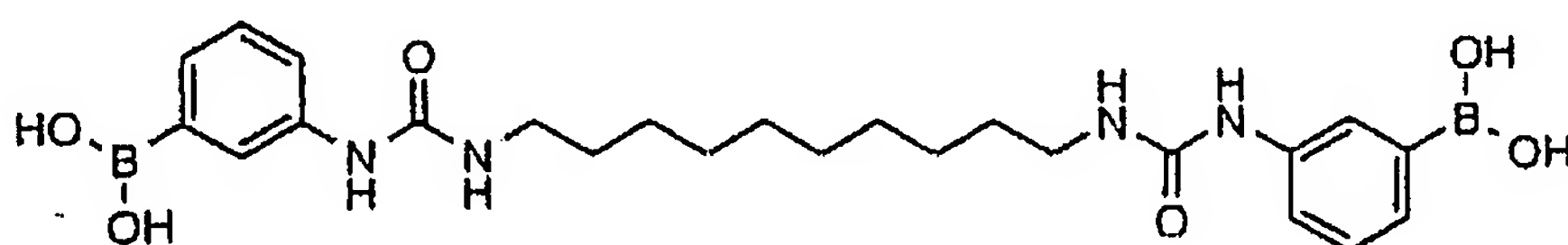
20 B.

Point de fusion: > 260 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | % C | % H | % N | % Cl |
|------------|-------|------|-------|-------|
| 25 calculé | 48,84 | 5,96 | 10,36 | 13,11 |
| trouvé | 48,60 | 6,00 | 10,88 | 12,76 |

Exemple 29 : Acide [3-(3-{10-[3-(3-boroxy-phényl)-uréido]-décyl}-uréido)-phényl]-boronique



Stade A: Ester 1,3-propanediol de l'acide [3-(3-{10-[3-(3-boroxy-phényl)-uréido]-décyl}-uréido)-phényl]-boronique

5

A l'acide 1,12-dodécanedioïque (500 mg, 2,17 mmol) en solution dans 50 ml d'acétonitrile et 0,72 ml (5,16 mmol) de triéthylamine on ajoute le diphenylphosphoryl azide (1,12 ml, 5,16 mmol) et on agite au reflux pendant 1h 30. L'aminophénylboronate de la préparation B (835 mg, 4,71 mmol) est ajouté et on poursuit l'agitation au reflux pendant une nuit. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et la suspension est filtrée pour donner le produit du titre.

Point de fusion: 155-157 °C

Stade B: Acide [3-(3-{10-[3-(3-boroxy-phényl)-uréido]-décyl}-uréido)-phényl]-boronique

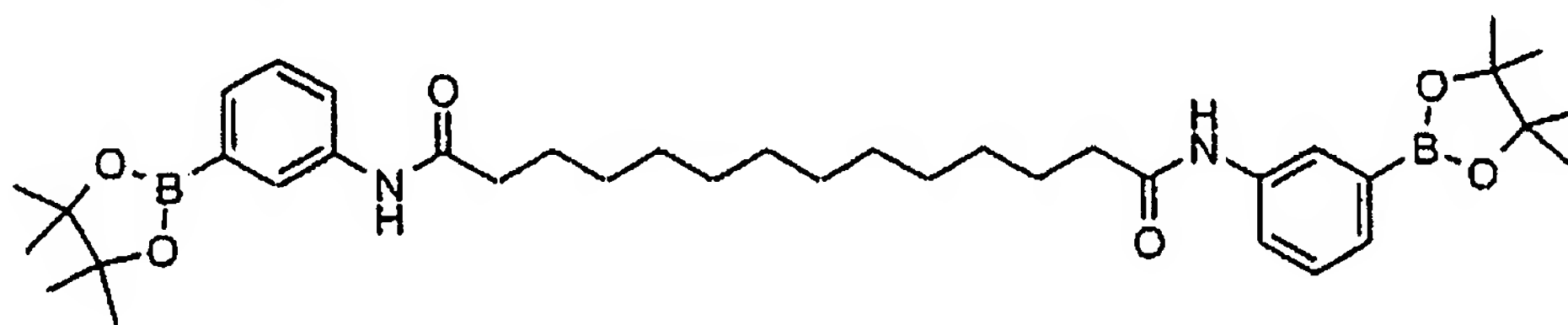
15 Le produit du titre est obtenu par hydolyse de l'ester boronique du stade précédent selon la procédure du stade B de l'exemple 1.

Point de fusion: > 260 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | % C | % H | % N |
|------------|-------|------|-------|
| 20 calculé | 57,86 | 7,28 | 11,25 |
| trouvé | 57,75 | 7,37 | 11,10 |

Exemple 30 : Ester pinacol de l'acide 3,3'-[1,12-dodécanediylbis(carbonylamino)]bis(6-nitrophénylboronique)



On agite à température ambiante pendant 3 h l'acide boronique obtenu dans l'exemple 12 (1,0 g, 2,015 mmol) dans 50 ml de DMF sur tamis moléculaire et 488 mg (4,13 mmol) de pinacol. Le tamis est filtré et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris dans un peu d'éthanol et on filtre le solide qui fournit le produit du titre.

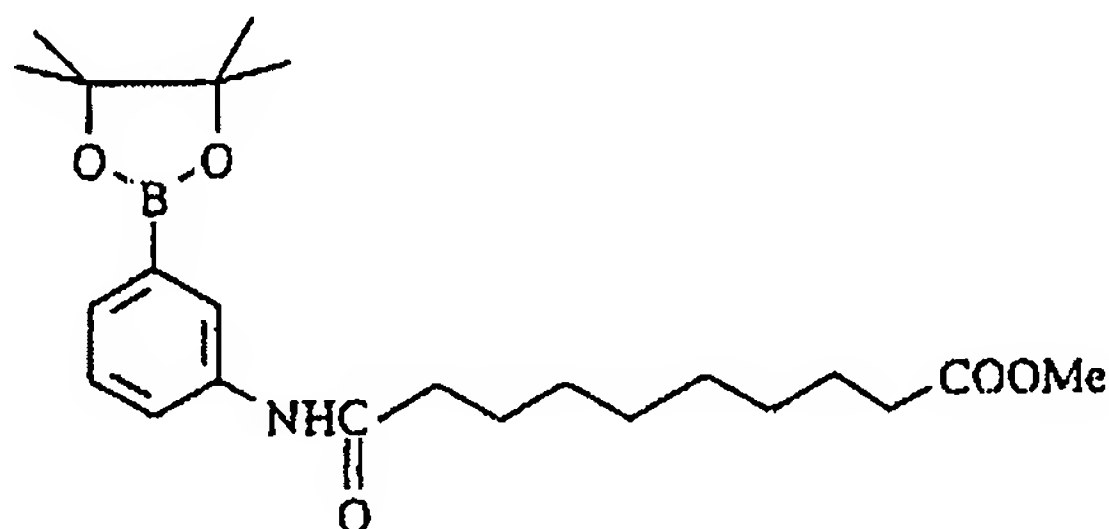
5 Point de fusion: 150-154 °C

Microanalyse Élémentaire:

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 69,10 | 8,85 | 4,24 |
| trouvé | 68,94 | 8,85 | 4,29 |

10 Exemple 31 : Acide 3,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phényl boronique)

Stade A : Méthylester de l'acide 9-[3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]carbamoyle-nonanoïque



Le composé du titre est obtenu par condensation du monométhylester de l'acide sébacique sur
 15 le composé obtenu dans la préparation H en présence de HATU, selon le protocole décrit dans l'exemple 27.

Stade B : Acide 9-[3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]carbamoyle-nonanoïque

L'ester carboxylique obtenu au stade A est saponifié par de la potasse dans du méthanol pour
 20 conduire au composé du titre.

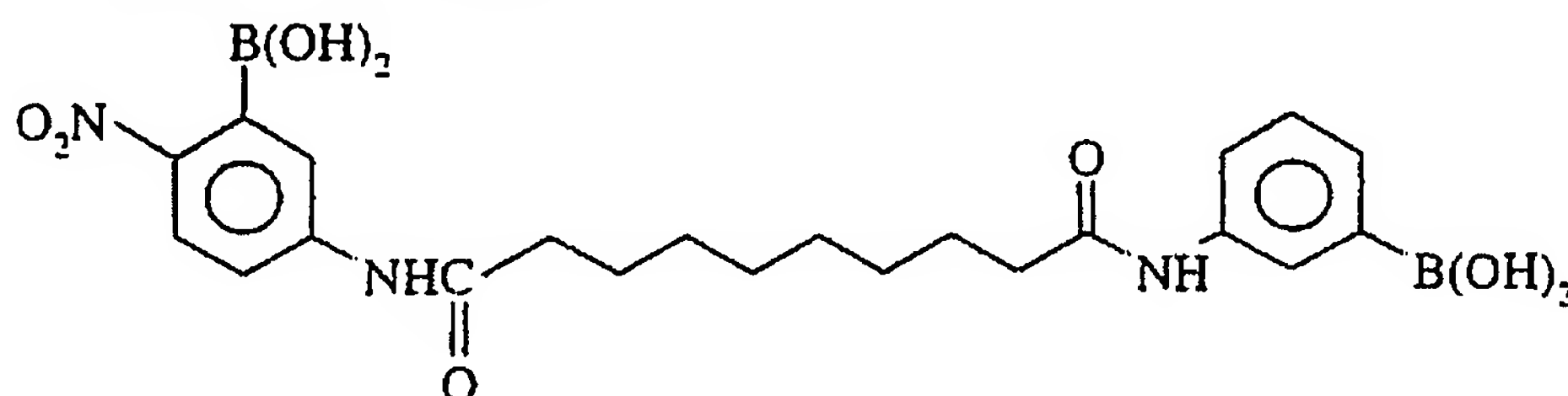
Stade C : Ester 1,3-propanediol et pinacol de l'acide 3,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

On procède comme dans le stade A à partir du composé obtenu au stade B et du composé de la préparation A.

Stade D : Acide 3,4'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique)

5 On procède comme dans le stade B de l'exemple 1.

Exemple 32 : Acide 3,3'-[1,8-octanediylbis(carbonylamino)]bis[(4-nitrophényl)(phényl)boronique]



10 On procède comme dans l'exemple 31 à partir des composés obtenus dans les préparations E et H.

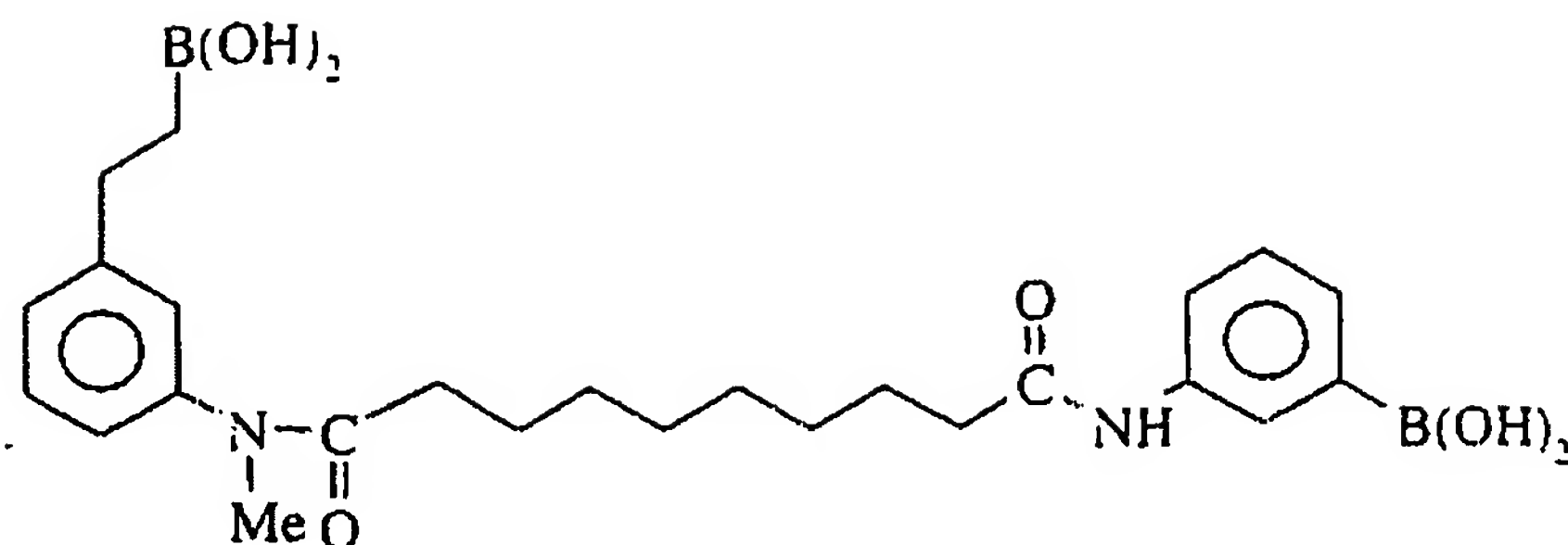
Exemple 33 : Acide 3-[(3-dihydroxyphénylborane-carbamoyl)-tétradécanoyl-N-méthyl-amino]-phényl boronique

On procède comme dans l'exemple 31 à partir des composés obtenus dans les préparations H et F.

15 **Exemple 34 : Acide 3,3'-[1,13-tridécanediylbis(carbonyl-N-méthyl-amino)]bis(phényl boronique)**

On procède comme dans l'exemple 1 à partir du composé obtenu dans la préparation F.

Exemple 35 : Acide 3-[4-dihydroxyphénylborane carbamoyl)-nonanoyl-N-méthyl-amino]-phényléthyl boronique



On procède comme dans l'exemple 31 à partir des composés obtenus dans les préparations G et A.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

5 Exemple A : Cytotoxicité des composés de l'invention

Quatre lignées cellulaires ont été utilisées :

- 1 leucémie murine, L 1210,
- 1 carcinome épidermoïde humain, A 431,
- 1 culture primaire de cellules endothéliales d'aorte de porc, CEAP,
- 1 sarcome murin réticulaire M 5076.

Les cellules sont cultivées dans un milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'HEPES (pH = 7,4).

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés de l'invention. Les
15 cellules sont ensuite incubées pendant deux jours (L 1210), 3 jours (CEAP), et 4 jours (A 431,
M 5076). Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le
Microculture Tetrazolium Assay (Carmichael J., DeGraff W. G., Gazdar A.F., Minna J.D. and
Mitchell J.R., Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric
assay : assessment of chemosensitivity testing, Cancer Res., 47, 936-942, (1987)).

20 Ce test a montré que les composés de l'invention sont démunis de pouvoir cytotoxique sur les trois lignées tumorales étudiées (L 1210, M 5076, A 431). Les IC50 : concentrations en produit testé qui inhibent à 50% la prolifération des cellules traitées sont comprises entre 100

et 750 μ M.

Par contre, ils sont particulièrement puissants pour inhiber la prolifération des cellules endothéliales.

5 Exemple B : Inhibition de la croissance tumorale in vivo dans le sarcome M 5076 chez la souris

Les cellules malignes (10^6 / souris) sont inoculées au jour 0 par voie sous-cutanée pour former un nodule tumoral. Les souris sont ensuite distribuées au hasard en groupes traités/témoin (12 souris/groupe). Les composés de l'invention sont administrés par voie intrapéritonéale du jour 1 au jour 12. L'inhibition de la croissance tumorale (I_{CT}) est évaluée le 13ème jour selon le
10 calcul suivant :

$$\% I_{CT} = 100 - \left(\frac{\text{Volume tumoral médian des souris traitées}}{\text{Volume tumoral médian des souris témoins}} \times 100 \right)$$

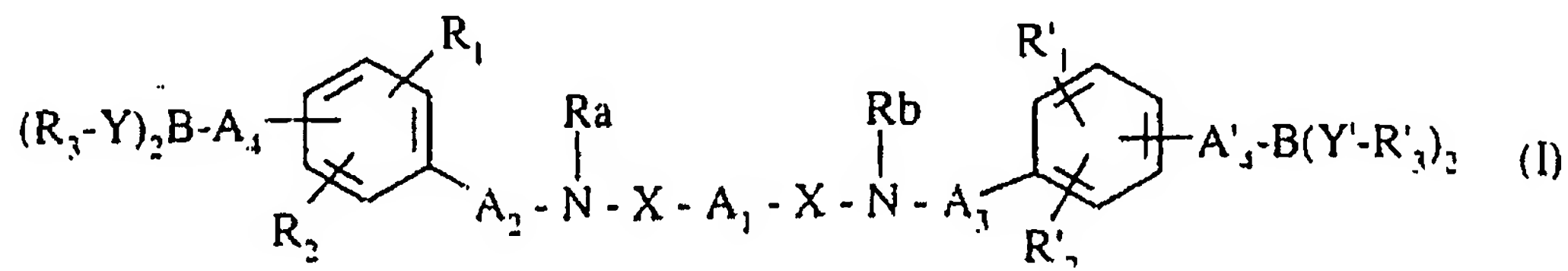
Les composés de l'invention ont montré une excellente inhibition de la croissance tumorale sans effet toxique associé.

Exemple C : Composition pharmaceutique

| | | |
|----|--|-------|
| 15 | Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg d'acide 3.3'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique) | |
| | Composé de l'exemple 7 | 10 g |
| | Hydroxypropylcellulose | 2 g |
| | Amidon de blé | 10 g |
| 20 | Lactose | 100 g |
| | Stéarate de magnésium | 3 g |
| | Talc | 3 g |

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



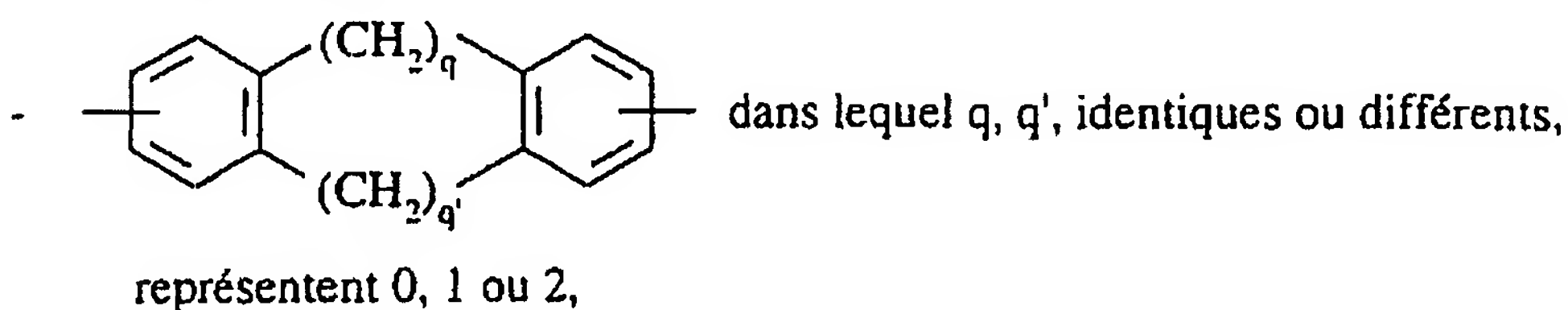
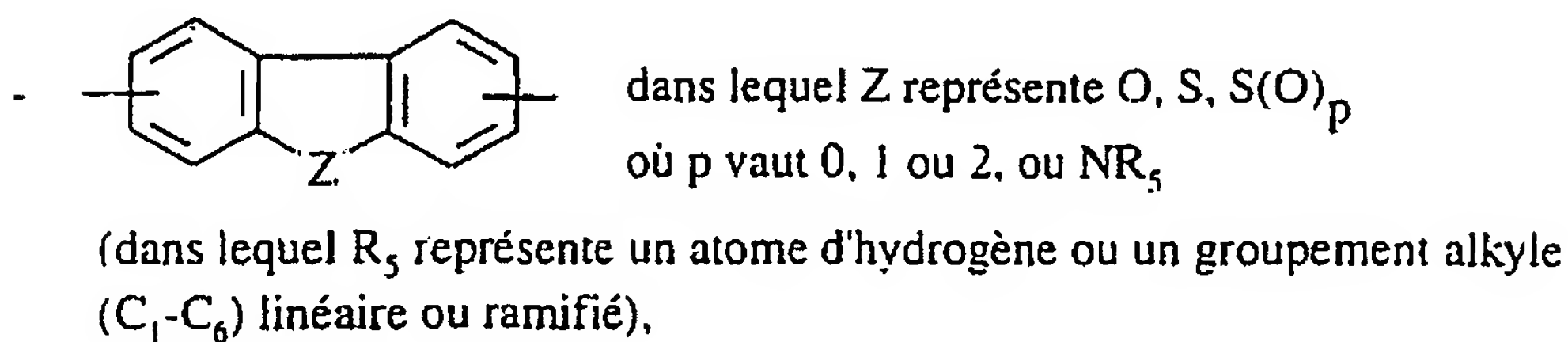
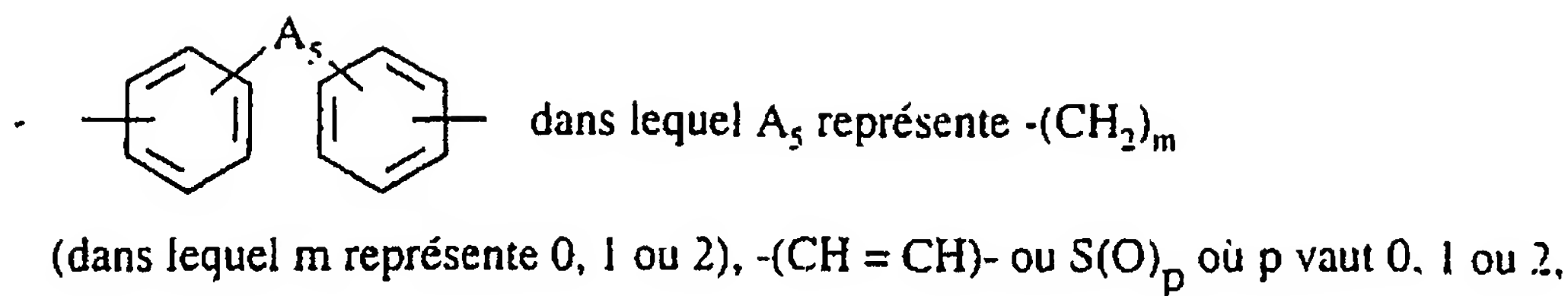
dans laquelle :

- 5 R_1, R_2, R'_1, R'_2 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement hydroxy, un groupement nitro ou un groupement trihalogénométhyle,
- ou R_1, R_2 , (respectivement R'_1, R'_2) forment ensemble, avec le noyau benzénique qui les
- 10 porte un groupement naphthyle ou anthracényle,

X représente $C=T$, SO_2 , CH_2 ou le groupement $X-A_1-X$ représente $\begin{array}{c} C-NH-A_1-NH-C \\ || \qquad \qquad || \\ T \qquad \qquad \qquad T \end{array}$

Y, Y', identiques ou différents, représentent un atome d'oxygène ou un groupement NR_4 (dans lequel R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle(C_1-C_6)linéaire ou ramifié),

- 15 A_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifiée comportant de 0 à 6 doubles liaisons et dans laquelle un ou plusieurs groupements $-CH_2-$ de la chaîne sont éventuellement remplacés par un atome d'oxygène, un atome de soufre ou par l'un quelconque des groupements suivants :
- 20 - CF_2 ,
- phénylène substitué ou non,
- naphtylène substitué ou non,
- anthracényle substitué ou non,
- cycloalkylène (C_3-C_7),



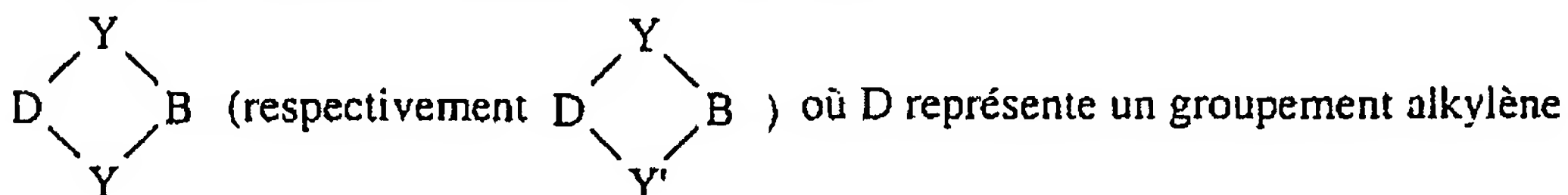
5 - pipérazinediyle-1,4 ,

A_2, A_3 , identiques ou différents, représentent une liaison simple ou un groupement alkylène
(C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

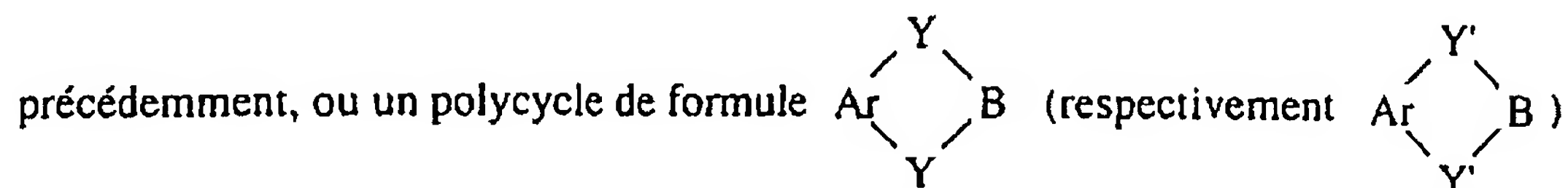
A_4, A'_4 , identiques ou différents, représentent :

- une liaison simple,
- 10 • un groupement alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un ou plusieurs groupements hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou oxo,
- ou $-CH=CH-$,

15 R_3, R'_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements $Y-R_3$ (ou $Y'-R'_3$) avec l'atome de bore qui les porte forment un cycle de formule



(C₂-C₆) linéaire ou ramifié, et Y (respectivement Y') a la même signification que



dans laquelle Ar représente un groupement phénylène ou naphtylène éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou hydroxy, et Y (respectivement Y') a la même signification que précédemment,

Ra, Rb, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 10 étant entendu que lorsque Y-R₃ et Y'-R'₃ représentent simultanément un groupement OH, R₁, R₂, R'₁, R'₂, Ra et Rb représentent simultanément un atome d'hydrogène, X représente un groupement C=O et A₂, A₃, A₄ et A'₄ représentent simultanément une simple liaison, alors A₁ ne peut représenter un groupement (CH₂)₄,

15 leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente CO.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente SO₂.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente CH₂.

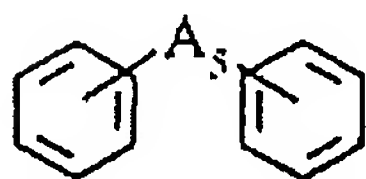
5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X-A₁-X représente CONH-A₁-NHCO.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que A₁ représente un groupement alkylène (C₁-C₂₀) linéaire ou ramifié.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifiée comportant 0 à 6 doubles liaisons et dans laquelle un ou plusieurs groupements $-CH_2-$ de la chaîne sont remplacés par un atome d'oxygène ou de soufre ou par un groupement CF_2 , phénylène, naphtylène, cycloalkylène (C_3-C_7),
 5 pipérazinediyle-1,4,



(où Z est tel que défini dans la revendication 1). ou

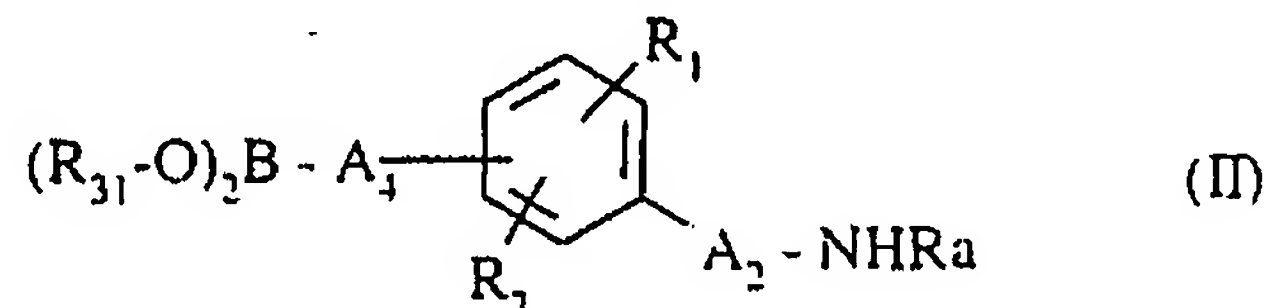


(où lequel A_5 est tel que défini dans la revendication 1).

8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A_4 et A'_4 représentent une liaison simple ou un groupement $(CH_2)_2$.
- 10 9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , R_a et R_b représentent simultanément un atome d'hydrogène.
10. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel A_2 et A_3 représentent une liaison simple.
11. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel X représente un groupement
 15 CO, A_2 et A_3 représentent une liaison simple et R_a et R_b représentent un atome d'hydrogène.
12. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel X représente un groupement CO, A_2 et A_3 représentent une liaison simple, R_a et R_b représentent un atome d'hydrogène et A_1 représente un groupement alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifié.
- 20 13. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel X représente un groupement CO, A_2 , A_3 , A_4 et A'_4 représentent une liaison simple, R_a , R_b , R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 représentent un atome d'hydrogène, A_1 représente un groupement alkylène (C_1-C_{20}) linéaire ou ramifié, et $Y-R_3$ et $Y'-R'_3$ représentent un groupement OH.

14. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide 3,3'-[1,13-tridécanediylbis(carbonylamino)]bis(phénylboronique).

15. Procédé de préparation du composé de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (II) :



5

dans laquelle R_1 , R_2 , Ra , A_2 et A_4 ont la même signification que dans la formule (I) et R_{31} représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, ou les deux groupements R_{31} -O

avec l'atome de bore qui les porte forment un cycle de formule $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{D} \quad \text{B} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$ où D représente

un groupement alkylène (C_2 - C_5) linéaire ou ramifié, ou un polycycle de formule $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ar} \quad \text{B} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$

10 où Ar est tel que défini dans la formule (I),
que l'on fait réagir :

- en présence d'un agent de couplage sur un équivalent d'un composé de formule (III) :



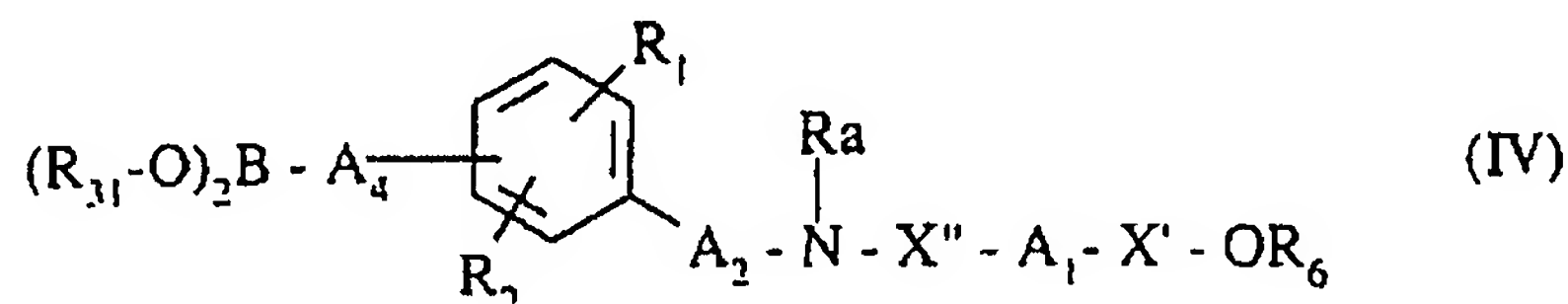
15 dans laquelle X' représente un groupement CO ou un groupement SO_2 , A_1 a la même signification que dans la formule (I), et R_6 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié.

- ou en chauffant sur un équivalent d'un composé de formule (III') :



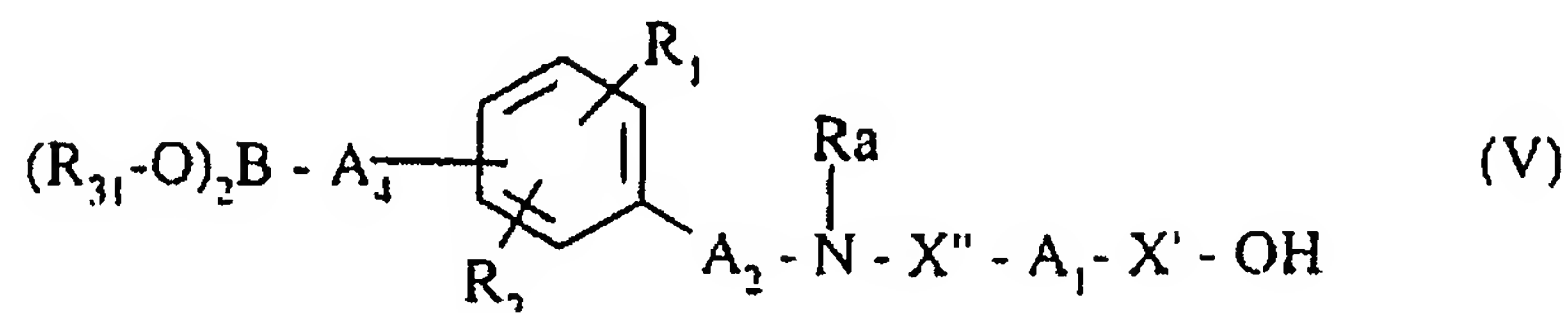
dans laquelle A_1 , X' et R_6 sont tels que définis précédemment,

20 pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_{31} , R_6 , Ra , A_1 , A_2 , A_4 et X' sont tels que définis précédemment, et X'' représente un groupement CO, SO_2 ou CONH,

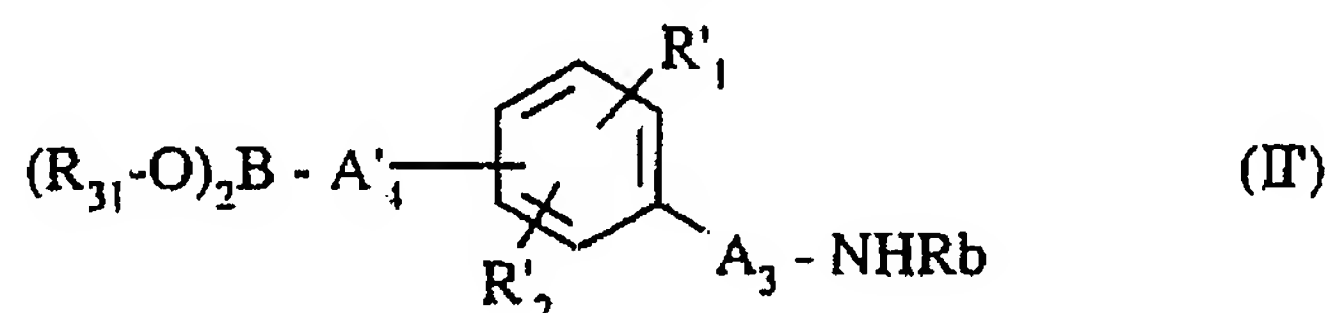
que l'on soumet à une hydrolyse pour obtenir le composé de formule (V) :



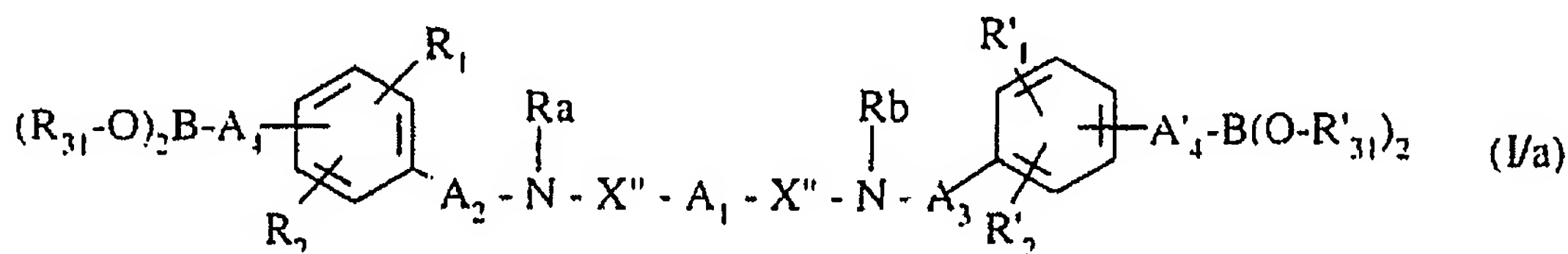
dans laquelle R_1 , R_2 , R_{31} , R_a , A_1 , A_2 , A_4 , X' et X'' sont tels que définis précédemment, composé de formule (V) qui peut être par ailleurs obtenu directement, lorsque X' et X'' 5 représentent un groupement CO, par action du composé (II) sur un anhydride de formule (VI) :



dans laquelle A_1 est tel que défini précédemment, composé de formule (V) que l'on fait réagir, après transformation en azide correspondant, 10 lorsque X' représente un groupement CO, ou directement lorsque X' représente un groupement CO ou SO_2 , en présence d'un agent de couplage, sur un composé de formule (II') :



dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_{31} , Rb , A_3 et A'_4 sont tels que définis précédemment, pour obtenir le dérivé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



15 dans laquelle R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , R_{31} , R'_{31} , R_a , Rb , A_1 , A_2 , A_3 , A'_4 et X'' sont définis de la même façon que précédemment.

composés de formule (I/a) pouvant être obtenus. dans le cas particulier de dérivés symétriques, par action d'un composé de formule (II) ou (II') en présence d'une base sur 1/2 20 équivalent d'halogénure de formule (VII) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et X' et A_1 ont la même signification que précédemment,

ou par action d'un composé de formule (II) ou (II') après chauffage en présence d'1/2 équivalent

d'un composé de formule (VII') :

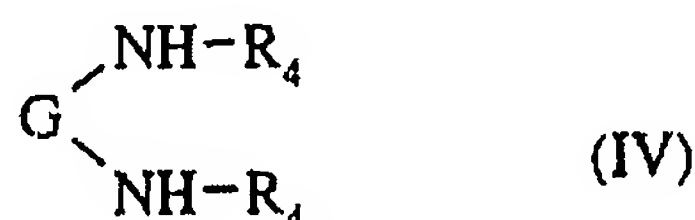


dans laquelle A_1 est tel que défini dans la formule (I),

composé de formule (I/a) que l'on hydrolyse en milieu basique en acide boronique

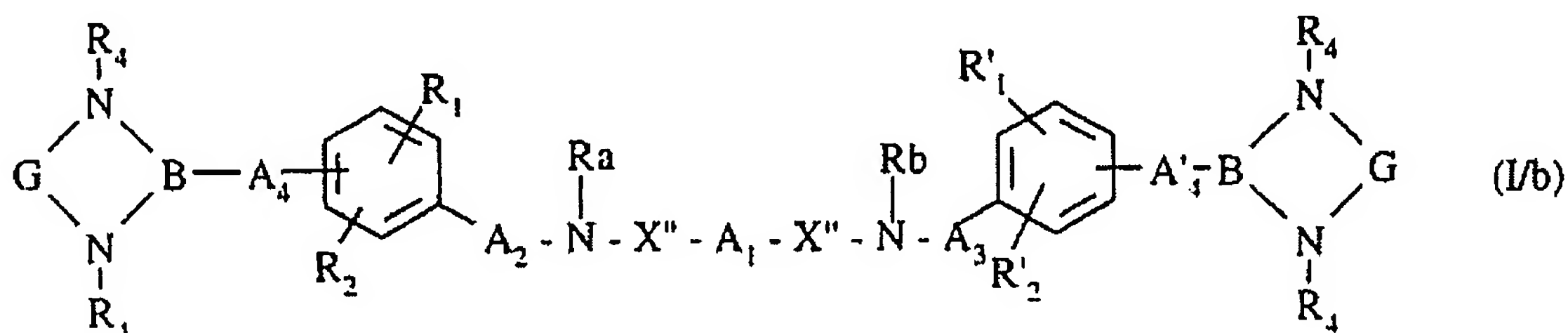
5 correspondant, cas particulier des composés de formule (I),

acide boronique pouvant être monoesterifié par chauffage dans un alcool ou sur lequel on condense les diamines de formule (IV) :



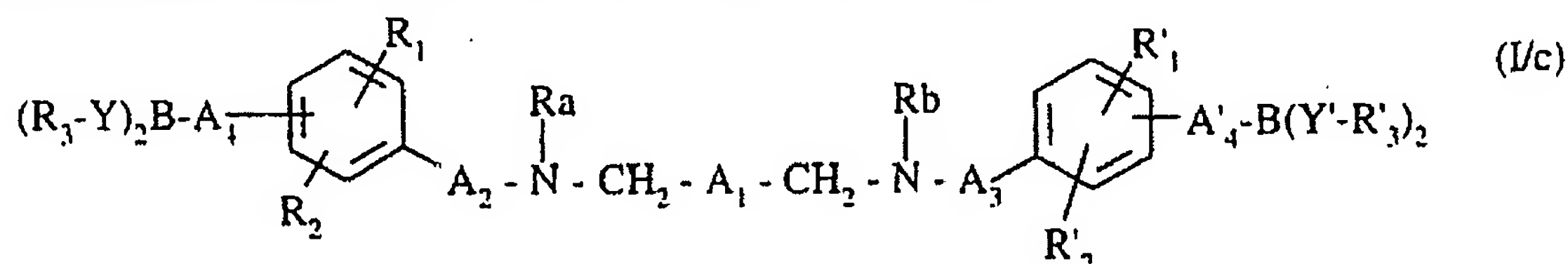
10 dans laquelle R_4 a la même définition que dans la formule (I) et G représente un groupement D tel que défini précédemment ou un groupement Ar tel que défini dans la formule (I),

pour obtenir les composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



15 dans laquelle $R_1, R_2, R'_1, R'_2, R_4, Ra, Rb, A_1, A_2, A_3, A_4, A'_4, X''$ et G sont tels que définis précédemment,

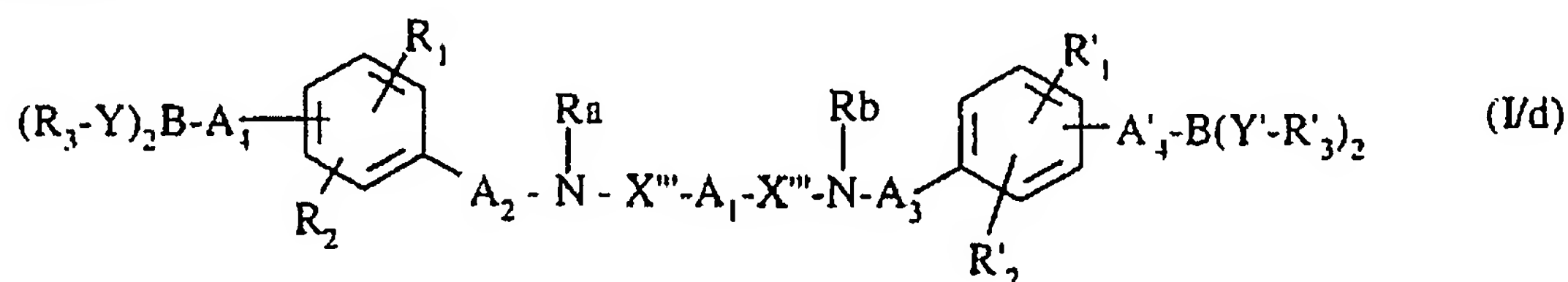
l'ensemble des composés (I/a), (I/b) et monoesters et acides correspondants pouvant subir, lorsque X'' représente un groupement CO, une réduction pour obtenir les composés aminés correspondants (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



20 dans laquelle $R_1, R_2, R'_1, R'_2, R_3, R'_3, Ra, Rb, A_1, A_2, A_3, A_4, A'_4, Y$ et Y' sont tels que définis

précédemment.

l'ensemble des composés (I/a), (I/b), et monoesters et acides correspondants pouvant être soumis lorsque X'' représente un groupement CO ou CONH au réactif de Louvesson pour obtenir les thisamides et thiourées (I/d) correspondantes. cas particulier des composés de
5 formule (I) :



dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R'_1, R'_2, R'_3, A_1, A_2, A_3, A_4, A'_4, R_a$ et R_b sont tels que définis précédemment et X''' représente un groupement $\begin{smallmatrix} C \\ || \\ S \end{smallmatrix}$ ou $\begin{smallmatrix} C \\ || \\ S \end{smallmatrix}-NH$,

l'ensemble des composés I/a, I/b, I/c et I/d, et monoester ou acide boronique correspondants,
10 formant l'ensemble des composés de l'invention :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 16. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 utiles en tant qu'inhibiteurs
20 d'angiogénèse dans la croissance des tumeurs solides, lors du développement des métastases ainsi que dans les rétinopathies diabétiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 1/FR 98/00089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07F5/02 A61K31/69

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No |
|----------|--|----------------------|
| X | WO 95 20591 A (PROLINX, INC.) 3 August 1995 cited in the application claims 2 and 8, compounds of formula XVI | 1, 2, 6, 8-13 |
| A | ----- BURNETT T J ET AL: "Synthesis of a fluorescent boronic acid which reversibly binds to cell walls and a diboronic acid which agglutinates erythrocytes" BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN. (BBRCA9,0006291X);80; VOL.96 (1); PP.157-62, NEW MEXICO STATE UNIV.; DEP. CHEM.; LAS CRUCES; 88003; NM; USA, XP002040043 cited in the application see the whole document ----- -/- | 1-17 |



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 1998

Date of mailing of the international search report

08/06/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/FR 98/00089

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No |
|----------|--|----------------------|
| A | WESTMARK P R ET AL: "Photoregulation of enzyme activity. Photochromic, transition-state-analog inhibitors of cysteine and serine proteases" J. AM. CHEM. SOC. (JACSAT,00027863);93; VOL.115 -(9); PP.3416-19, UNIV. NOTRE DAME; DEP. CHEM. BIOCHEM.; NOTRE DAME; 46556; IN; USA (US), XP002040042 see the whole document --- | 1-17 |
| A | WO 95 23806 A (PHARMACIA SPA) 8 September 1995 see the whole document --- | 1-17 |
| A | FIRSCHING A ET AL: "ANTIPROLIFERATIVE AND ANGIOSTATIC ACTIVITY OF SURAMIN ANALOGUES" CANCER RESEARCH, vol. 55, no. 21, 1 November 1995, pages 4957-4961, XP000602092 see the whole document ----- | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 1 / FR 98/00089

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9520591 A | 03-08-95 | US 5594151 A | 14-01-97 |
| | | US 5594111 A | 14-01-97 |
| | | US 5623055 A | 22-04-97 |
| | | AU 1732495 A | 15-08-95 |
| | | CA 2181252 A | 03-08-95 |
| | | CZ 9602201 A | 11-12-96 |
| | | EP 0741734 A | 13-11-96 |
| | | JP 9508389 T | 26-08-97 |
| | | PL 315911 A | 09-12-96 |
| | | SK 98996 A | 05-02-97 |
| | | US 5648470 A | 15-07-97 |
| | | US 5688928 A | 18-11-97 |
| | | US 5668257 A | 16-09-97 |
| | | US 5668258 A | 16-09-97 |
| | | US 5677431 A | 14-10-97 |
| WO 9523806 A | 08-09-95 | AU 678704 B | 05-06-97 |
| | | AU 1848895 A | 18-09-95 |
| | | CA 2160250 A | 08-09-95 |
| | | CN 1124027 A | 05-06-96 |
| | | EP 0696287 A | 14-02-96 |
| | | FI 955180 A | 30-10-95 |
| | | HU 74987 A | 28-03-97 |
| | | JP 8509992 T | 22-10-96 |
| | | NO 954346 A | 30-10-95 |
| | | NZ 281205 A | 29-01-97 |
| | | PL 311339 A | 05-02-96 |
| | | US 5700788 A | 23-12-97 |
| | | ZA 9501653 A | 08-12-95 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der de Internationale No

PCT/FR 98/00089

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07F5/02 A61K31/69

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07F A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X | WO 95 20591 A (PROLINX, INC.) 3 août 1995 cité dans la demande * revendications 2 et 8, composés de formule XVI * | 1, 2, 6, 8-13 |
| A | --- BURNETT T J ET AL: "Synthesis of a fluorescent boronic acid which reversibly binds to cell walls and a diboronic acid which agglutinates erythrocytes" BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN. (BBRCA9,0006291X);80; VOL.96 (1); PP.157-62, NEW MEXICO STATE UNIV.;DEP. CHEM.; LAS CRUCES; 88003; NM; USA, XP002040043 cité dans la demande voir le document en entier --- -/-- | 1-17 |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 avril 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/06/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Beslier, L

C (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A | WESTMARK P R ET AL: "Photoregulation of enzyme activity. Photochromic, transition-state-analog inhibitors of cysteine and serine proteases" J. AM. CHEM. SOC. (JACSAT, 00027863); 93; VOL. 115 (9); PP. 3416-19, UNIV. NOTRE DAME; DEP. CHEM. BIOCHEM.; NOTRE DAME; 46556; IN; USA (US), XP002040042 voir le document en entier ---- | 1-17 |
| A | WO 95 23806 A (PHARMACIA SPA) 8 septembre 1995 voir le document en entier ---- | 1-17 |
| A | FIRSCHING A ET AL: "ANTIPROLIFERATIVE AND ANGIOSTATIC ACTIVITY OF SURAMIN ANALOGUES" CANCER RESEARCH, vol. 55, no. 21, 1 novembre 1995, pages 4957-4961, XP000602092 voir le document en entier ----- | 1-17 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs membres de familles de brevets

De l'Office International No

PC1/FR 98/00089

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9520591 A | 03-08-95 | US 5594151 A | 14-01-97 |
| | | US 5594111 A | 14-01-97 |
| | | US 5623055 A | 22-04-97 |
| | | AU 1732495 A | 15-08-95 |
| | | CA 2181252 A | 03-08-95 |
| | | CZ 9602201 A | 11-12-96 |
| | | EP 0741734 A | 13-11-96 |
| | | JP 9508389 T | 26-08-97 |
| | | PL 315911 A | 09-12-96 |
| | | SK 98996 A | 05-02-97 |
| | | US 5648470 A | 15-07-97 |
| | | US 5688928 A | 18-11-97 |
| | | US 5668257 A | 16-09-97 |
| | | US 5668258 A | 16-09-97 |
| | | US 5677431 A | 14-10-97 |
| WO 9523806 A | 08-09-95 | AU 678704 B | 05-06-97 |
| | | AU 1848895 A | 18-09-95 |
| | | CA 2160250 A | 08-09-95 |
| | | CN 1124027 A | 05-06-96 |
| | | EP 0696287 A | 14-02-96 |
| | | FI 955180 A | 30-10-95 |
| | | HU 74987 A | 28-03-97 |
| | | JP 8509992 T | 22-10-96 |
| | | NO 954346 A | 30-10-95 |
| | | NZ 281205 A | 29-01-97 |
| | | PL 311339 A | 05-02-96 |
| | | US 5700788 A | 23-12-97 |
| | | ZA 9501653 A | 08-12-95 |